



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0036509

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 9/16; A61K 9/14;
A61K 31/00

(13) B

(21) 1-2017-01130

(22) 09/09/2015

(86) PCT/EP2015/070660 09/09/2015

(87) WO 2016/038116 17/03/2016

(30) 14184164.3 09/09/2014 EP

(45) 25/07/2023 424

(43) 25/07/2017 352A

(73) VECTURA LIMITED (GB)

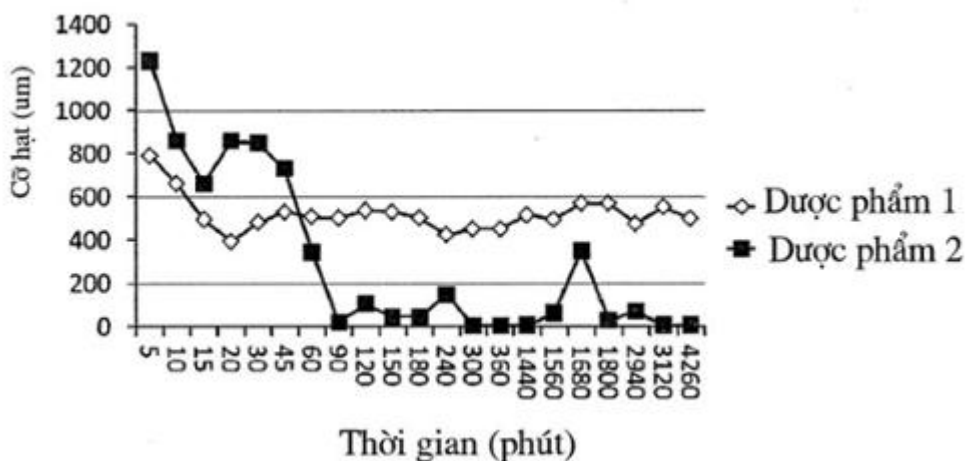
One Prospect West, Chippenham, Wiltshire SN14 6FH, United Kingdom

(72) MANFORD Fergus (GB).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) PHƯƠNG PHÁP BẢO CHẾ DƯỢC PHẨM DẠNG BỘT KHÔ CHỨA
GLYCOPYROLAT

(57) Sáng chế đề cập đến phương pháp bảo chế dược phẩm để dùng cho phổi chứa glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, trong đó glycopyrolat và magie stearat đã được nghiền đồng thời này được đưa vào bước điều hòa mà bao gồm bước cho glycopyrolat và magie stearat đã được nghiền đồng thời này tiếp xúc với độ ẩm. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm thu được bằng phương pháp này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến được phẩm dùng để hít chứa chất kháng thụ thể muscarin, glycopyrolat. Cụ thể, sáng chế đề cập đến được phẩm dạng bột khô có độ ổn định vật lý và đặc tính sol khí tốt theo thời gian, và đề cập đến phương pháp bào chế được phẩm dạng bột khô chứa glycopyrolat.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Glycopyrolat là chất kháng thụ thể muscarin hữu ích để điều trị các tình trạng bệnh lý như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease -COPD), bệnh hen, bệnh xơ nang (cystic fibrosis - CF) và các bệnh lý có liên quan về đường hô hấp. Glycopyrolat cũng là hữu ích dùng làm chất làm giảm nhịp tim khi cho bệnh nhân dùng bằng cách hít, đặc biệt là ở các bệnh nhân bị các bệnh lý như bệnh tắc nghẽn phổi mạn tính (COPD), bệnh hen, bệnh xơ nang (cystic fibrosis - CF) và các bệnh lý có liên quan về đường hô hấp. Đã biết việc tạo ra được phẩm chứa glycopyrolat dưới dạng bột khô để dùng bằng cách hít. Thông thường, các muối của glycopyrolat như glycopyroni bromua được sử dụng.

Glycopyrolat có bán trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bằng cách dùng phương pháp được mô tả trong patent Mỹ số 2956062. Cấu trúc vật lý ổn định nhất của các hạt này khi chúng ở dạng tinh thể và chứa vài vùng vô định hình trên bề mặt của chúng.

Đã phát hiện ra rằng glycopyrolat gặp vấn đề nghiêm trọng về độ ổn định, đặc biệt là ngay sau khi micron hóa thông thường.

Micron hóa glycopyrolat là việc nghiền bột nguồn tương đối thô trong hệ có nhiều tốc độ cao hoặc va chạm năng lượng cao. Thông thường, bột nguồn glycopyrolat chứa các hạt không được micron hóa sẽ tồn tại ở các cỡ hạt lớn hơn đáng kể 10 μ m, với các phân bố điển hình như $D_{10} > 10\mu$ m, $D_{50} > 90$, $D_{90} > 250\mu$ m. Mục đích chính của quá trình micron hóa là nhằm làm giảm cỡ hạt cơ bản đến kích cỡ đủ nhỏ để có thể đưa được đến đường hô hấp. Ví dụ, đã biết rằng kích cỡ phù hợp có thể là kích cỡ mà ở đó phần lớn các hạt đo được theo

khối lượng hoặc thể tích có thể hít được nằm trong khoảng từ 0,1µm đến 10µm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1µm đến 6µm hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5µm đến 5µm.

Nhiều va chạm xảy ra với tốc độ cao hoặc quá trình micron hóa năng lượng cao tạo ra các tác động nghiền mà là cần thiết để phá vỡ các hạt đến đến cỡ hạt thích hợp. Cũng đã biết rằng tác động nghiền như vậy cũng có thể tạo ra các chất liệu không kết tinh, đặc biệt là trên bề mặt của các hạt, nơi mà các hạt va chạm hoặc với nhau như trong trường hợp nghiền phun, hoặc với môi trường nghiền như trong trường hợp nghiền bi, hoặc với máy nghiền như trong trường hợp nghiền dao. Chất liệu không kết tinh này có thể là chất liệu vô định hình.

Sự có mặt của các vùng không kết tinh hoặc vô định hình trong glycopyrolat có thể gây ra sự không ổn định vật lý đáng kể.

Công bố đơn quốc tế số WO2001076575 đề cập đến được phẩm dùng để phân phối vào phổi chứa glycopyrolat trong chế phẩm giải phóng có kiểm soát, trong đó, khi dùng, glycopyrolat này tạo ra hiệu quả dược lý trong khoảng thời gian dài hơn 12 giờ.

Công bố đơn yêu cầu cấp patent Mỹ số 2014/0080890 đề cập đến glycopyrolat dùng làm chất làm giảm nhịp tim và cụ thể hơn, nhưng không chỉ giới hạn ở, để dùng cho các bệnh nhân bị bệnh lý về đường hô hấp như bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính. Tài liệu này mô tả việc thực hiện micron hóa trong điều kiện độ ẩm tương đối (RH) tăng để làm giảm sự tạo ra chất liệu vô định hình.

Công bố đơn quốc tế số WO2005105043 đề cập đến được phẩm dạng bột khô có độ ổn định được cải thiện theo thời gian, và phương pháp bào chế chúng.

Công bố đơn quốc tế số WO2008000482 đề cập đến quy trình bào chế được phẩm dùng để hít dạng bột khô chứa muối glycopyroni có độ ổn định tốt. Quy trình này bao gồm các bước (a) micron hóa muối glycopyroni cùng với một tác nhân chống dính, và (b) trộn các hạt chất mang để bào chế được phẩm dạng bột khô.

Công bố đơn quốc tế số WO2008000482 đề cập đến quy trình làm giảm sự kết tập/kết tụ được chất trong quá trình cất giữ. Quy trình này bao gồm bước micron hóa thuốc để thu được cỡ hạt trung bình nhỏ hơn khoảng 10 μm , và cho được chất đã micron này tiếp xúc với môi trường khô ở nhiệt độ cao nằm trong khoảng từ 40°C đến 120°C trong thời gian ít nhất sáu giờ.

Cũng đã có đề xuất rằng thực hiện quá trình micron hóa với không khí ẩm hoặc chất khí khác có thể giúp làm giảm lượng chất liệu vô định hình được tạo ra. Cả WO1999054048 lẫn WO2000032165 đều đề cập đến hạt tinh thể nghiền, cụ thể là thuốc bột được dự định để dùng bằng cách hít trong điều kiện độ ẩm gia tăng có thể làm giảm lượng chất liệu vô định hình được tạo ra. WO2000032313 đề cập đến quá trình nghiền chất liệu kết tinh cao, được lấy làm ví dụ là triamxinolon axetonit ở nhiệt độ giảm bằng cách dùng heli hoặc hỗn hợp của heli và khí khác để làm giảm lượng chất liệu vô định hình được tạo ra.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất được phẩm dùng để hít chứa chất kháng thụ thể muscarin, glycopyrolat. Cụ thể, sáng chế đề xuất được phẩm dạng bột khô có độ ổn định vật lý và đặc tính sol khí tốt theo thời gian, và đề xuất phương pháp bào chế được phẩm dạng bột khô chứa glycopyrolat.

Để đạt được mục đích trên đây, theo một phương án, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm dạng bột khô, phương pháp này bao gồm bước nghiền đồng thời glycopyrolat chưa được micron hóa và magie stearat bằng khí có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối để thu được các hạt composit đã được micron hóa, sau đó các hạt composit đã được micron hóa này được đưa vào bước điều hòa bằng cách cho các hạt composit đã được micron hóa này tiếp xúc với độ ẩm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 88°C trong thời gian ít nhất 60 phút.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm các hạt đã được nghiền đồng thời và sau đó được điều hòa đồng thời gồm glycopyrolat chưa được micron hóa và magie stearat thu được hoặc có thể thu

được bằng phương pháp theo sáng chế, tùy ý dùng để điều trị bệnh lý về đường hô hấp, hoặc dùng để bào chế thuốc điều trị bệnh lý về đường hô hấp.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm dạng bột khô, phương pháp này bao gồm bước nghiền đồng thời glycopyrolat chưa được micron hóa và magie stearat bằng khí nghiền đã khử nước có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối để thu được các hạt composit đã được micron hóa, sau đó các hạt composit đã được micron hóa được đưa vào bước điều hòa bằng cách cho các hạt composit đã được micron hóa tiếp xúc với độ ẩm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 88°C trong thời gian ít nhất 60 phút.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp bào chế được phẩm dạng bột khô, phương pháp này bao gồm bước nghiền đồng thời glycopyrolat chưa được micron hóa và magie stearat bằng khí nghiền đã khử nước có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối để thu được các hạt composit đã được micron hóa, sau đó các hạt composit đã được micron hóa được đưa vào bước điều hòa bằng cách cho các hạt composit đã được micron hóa này tiếp xúc với độ ẩm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 88°C trong thời gian ít nhất 90 phút.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó bước điều hòa được bắt đầu trong thời gian 30 phút sau khi kết thúc quá trình nghiền, trong thời gian 25 phút, trong thời gian 20 phút, trong thời gian 15 phút, tốt hơn là trong thời gian 10 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian 5 phút, tốt nhất là bước điều hòa được bắt đầu ngay sau khi kết thúc quá trình nghiền đồng thời glycopyrolat và magie stearat.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó được phẩm đã được nghiền đồng thời và đã được điều hòa có cỡ hạt lớn hơn 10µm chiếm nhỏ hơn 20% theo thể tích hoặc khối lượng, tốt hơn là trong đó lượng có cỡ hạt lớn hơn 10µm chiếm nhỏ hơn 15% theo thể tích hoặc khối lượng, tốt hơn nữa là lượng có cỡ hạt lớn hơn 10µm chiếm nhỏ hơn 10% theo thể tích hoặc khối lượng, hoặc tốt hơn nữa là lượng có cỡ hạt lớn hơn 10µm chiếm nhỏ hơn 5% theo thể tích hoặc khối lượng, ngay sau khi nghiền đồng

thời và sau quá trình điều hòa, xác định được một cách thích hợp bằng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer hoặc thiết bị nhiễu xạ bằng tia laze tương tự.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó magie stearat được nghiền đồng thời với glycopyrolat với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 20% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 15% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 10% (khối lượng/khối lượng) nhưng tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5 đến 7,5% (khối lượng/khối lượng) theo khối lượng của hỗn hợp chứa glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó độ ẩm trong quá trình điều hòa nằm trong khoảng từ 10% đến 95% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 90% độ ẩm tương đối, nằm trong khoảng từ 45 đến 90% độ ẩm tương đối hoặc nằm trong khoảng từ 50 đến 88% độ ẩm tương đối hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 87% độ ẩm tương đối.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó bước điều hòa còn bao gồm việc đưa các hạt composit đã được micron hóa này vào khí lưu thông có độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 10% đến 95% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 90% độ ẩm tương đối, nằm trong khoảng từ 45 đến 90% độ ẩm tương đối hoặc nằm trong khoảng từ 50 đến 88% độ ẩm tương đối hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 87%, tốt hơn là trong đó môi trường này là không khí. Trong đó khí lưu thông đi xuyên qua các hạt composit đã được micron hóa ở tốc độ nhỏ hơn 100 cm³/giây, nhỏ hơn 10 cm³/giây, nhỏ hơn 5 cm³/giây, nhỏ hơn 2 cm³/giây, nhỏ hơn 1 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,8 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,6 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,4 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,2 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,1 cm³/giây, tốt hơn nữa là khoảng 0,001 cm³/giây. Trong đó, tỷ lệ thể tích giữa khí lưu thông và bột rời được đổ vào lớn hơn 1:1, tốt hơn là lớn hơn 10:1, tốt hơn là lớn hơn 100:1, tốt hơn là lớn hơn 1.000:1, tốt hơn là

lớn hơn 10.000:1, tốt hơn là lớn hơn 100.000:1, tốt hơn là lớn hơn 1.000.000:1, tốt hơn nữa là lớn hơn 10.000.000:1.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó bước điều hòa được thực hiện trong ít nhất 30 phút, tốt hơn là trong thời gian ít nhất 60 phút, tốt hơn là trong thời gian ít nhất 1,5 giờ, ít nhất 2 giờ, ít nhất 3 giờ, ít nhất 5 giờ, ít nhất 6 giờ, ít nhất 12 giờ, ít nhất 18 giờ, tốt hơn là ít nhất 24 giờ, tốt hơn là trong ít nhất 36 giờ hoặc tốt hơn nữa là trong thời gian ít nhất 48 giờ.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó bước điều hòa bao gồm việc cho các hạt composit đã được micron hóa tiếp xúc với nhiệt độ nằm trong khoảng từ 10°C đến 50°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 24°C đến 50°C.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó bước điều hòa xảy ra bằng cách phân bố các hạt composit đã được micron hóa trên bề mặt, tùy ý trong đó bước điều hòa xảy ra trên khay.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó bước điều hòa bao gồm việc cho các hạt composit đã được micron hóa này tiếp xúc với độ ẩm trong thời gian đủ để glycopyrolat vô định hình kết tinh lại sau khi nghiền đồng thời, xác định được bằng phương pháp hấp phụ hơi động lực (Dynamic Vapour Sorption - DVS).

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó bước điều hòa bao gồm việc khuấy trộn bột, tùy ý trong đó việc khuấy trộn này là khuấy trộn bột gián đoạn, trong đó việc khuấy trộn bột xảy ra trong thời gian 30 phút sau khi kết thúc quá trình nghiền, trong thời gian 25 phút, trong thời gian 20 phút, trong thời gian 15 phút, tốt hơn là trong thời gian 10 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian 5 phút, tốt nhất là ngay sau khi kết thúc quá trình nghiền glycopyrolat và magie stearat.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó tốt hơn là khi nghiền có độ ẩm nhỏ hơn 15% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nhỏ hơn 10% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nhỏ hơn 5% độ ẩm tương đối, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2,5% độ ẩm tương đối.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó tốt hơn nếu khí nghiền là không khí, nitơ hoặc heli hoặc hỗn hợp của chúng.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó bước nghiền đồng thời được thực hiện ở tốc độ nạp bột trung bình nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 g/phút, tốt hơn là ở tốc độ nạp nằm trong khoảng từ 0,5 đến 40 g/phút, tốt hơn là ở tốc độ nạp nằm trong khoảng từ 1 đến 30 g/phút, tốt hơn là ở tốc độ nạp nằm trong khoảng từ 1,5 đến 25 g/phút, tốt hơn là ở tốc độ nạp nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 g/phút, tốt hơn là ở tốc độ nạp nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15 g/phút, tốt hơn là ở tốc độ nạp nằm trong khoảng từ 1 đến 10 g/phút, tốt hơn là ở tốc độ nạp nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5 g/phút.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất phương pháp trong đó được phẩm còn chứa chất chủ vận thụ thể beta-2 adrenalin, tốt hơn nếu trong đó chất chủ vận thụ thể beta-2 adrenalin này là albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol fenoterol, procaterol, tốt hơn nếu là formoterol, carmoterol và các muối được dụng của chúng, tốt hơn nữa nếu trong đó chất chủ vận thụ thể beta-2 adrenalin này là (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]- 8-hydroxy-1H-quinolin-2-on maleat.

Theo phương án thực hiện khác, sáng chế đề xuất được phẩm theo phương án bất kỳ nêu trên dùng để điều trị bệnh lý về đường hô hấp.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig. 1 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với glycopyrolat chưa được micron hóa đã được cất giữ trong điều kiện kín, $D_{10} = 11,3\mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0\mu\text{m}$, $D_{90} = 281\mu\text{m}$. Khối hạt này có cỡ hạt nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ là 4,68%.

Fig. 2 thể hiện sự phân bố cỡ hạt chỉ đối với glycopyrolat mới được nghiền phun, khối hạt này có cỡ hạt nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ là 85,75%.

Fig. 3 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với glycopyrolat nghiền phun mà không có magie stearat mà đã được đổ vào dưới dạng khối bột chắc và khối bột này được cho tiếp xúc với nhiệt độ 40°C ở 75% độ ẩm tương đối trong 1 giờ trên khay nhờ đó ngăn không cho môi trường điều hòa chạm vào các hạt bên trong trong khối bột này. Khối hạt này có cỡ hạt nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ là 1,44%.

Fig. 4 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 1, chỉ có glycopyrolat nghiền phun; $t = 0$ giờ.

Fig. 5 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 1, chỉ có glycopyrolat nghiền phun; được điều hòa ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, được phân tích 72 giờ sau khi micron hóa.

Fig. 6 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 1, chỉ có glycopyrolat nghiền phun; được điều hòa ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 52 giờ, được phân tích 72 giờ sau khi micron hóa, khối hạt này có cỡ hạt nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ là 62,22%.

Fig. 7 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 1, chỉ có glycopyrolat nghiền phun; được điều hòa ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 71 giờ, được phân tích 72 giờ sau khi micron hóa, khối hạt này có cỡ hạt nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ là 63,69%.

Fig. 8 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 2, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, $t = 0$ giờ.

Fig. 9 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 2, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời; được điều hòa ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, được phân tích 72 giờ sau khi micron hóa đồng thời.

Fig. 10 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 2, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời; được điều hòa ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 52 giờ, được phân tích 72 giờ sau khi micron hóa đồng thời, khối hạt này có cỡ hạt nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ là 88,66%.

Fig. 11 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 2, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời; được điều hòa ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 71 giờ, được phân tích 72 giờ sau khi micron hóa đồng thời, khối hạt này có cỡ hạt nhỏ hơn $5\mu\text{m}$ là 89,54%.

Fig. 12 thể hiện việc so sánh giữa các trị số D_{90} đối với dược phẩm 1 và dược phẩm 2 được điều hòa trong 5 phút cho đến 71 giờ, tất cả các mẫu này được phân tích ở 72 giờ.

Fig. 13 thể hiện việc so sánh giữa các trị số D_{50} đối với dược phẩm 1 và dược phẩm 2 được điều hòa trong 5 phút cho đến 71 giờ, tất cả các mẫu này được phân tích ở 72 giờ.

Fig. 14 thể hiện việc so sánh giữa các trị số D_{50} đối với dược phẩm 1 và dược phẩm 2 được điều hòa trong 5 phút cho đến 72 giờ trong đó trục x thể hiện giá trị từ 45 phút cho đến 71 giờ, tất cả các mẫu này được phân tích ở 72 giờ.

Fig. 15 thể hiện sự so sánh của trị số D_{10} đối với dược phẩm 1 và dược phẩm 2 được điều hòa trong 5 phút cho đến 71 giờ, tất cả các mẫu này được phân tích ở 72 giờ.

Fig. 16 thể hiện sự so sánh của trị số D_{10} đối với dược phẩm 1 và dược phẩm 2 được điều hòa trong 5 phút cho đến 71 giờ, tất cả các mẫu này được phân tích ở 72 giờ trong đó trục x thể hiện giá trị từ 45 phút cho đến 72 giờ.

Fig. 17 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 3, chỉ có glycopyrolat nghiền phun, $t = 0$ giờ.

Fig. 18 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 3, chỉ có glycopyrolat nghiền phun; được điều hòa ở 50°C ở 50% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, được phân tích 49 giờ sau khi micron hóa đồng thời.

Fig. 19 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 4, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, $t = 0$ giờ.

Fig. 20 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 4, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời; được điều hòa ở 50°C ở 50% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, được phân tích 49 giờ sau khi micron hóa đồng thời.

Fig. 21 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 5, chỉ có glycopyrolat nghiền phun.

Fig. 22 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 5, chỉ có glycopyrolat nghiền phun; được điều hòa ở 6°C ở 86% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, được phân tích 49 giờ sau khi micron hóa.

Fig. 23 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 6, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, $t = 0$ giờ.

Fig. 24 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 6, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời; được điều hòa ở 6°C ở 86% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, được phân tích 49 giờ sau khi micron hóa đồng thời.

Fig. 25 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 7, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời; được điều hòa ở 24°C ở 45% độ ẩm tương đối trên khay trong 72 giờ, được phân tích 72 giờ sau khi micron hóa đồng thời.

Fig. 26 thể hiện sự phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 8, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời; được điều hòa ở 24°C ở 45% độ ẩm tương đối trong lọ thủy tinh hở trong 144 giờ, được phân tích 144 giờ sau khi micron hóa đồng thời.

Fig. 27 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 1, chỉ có glycopyrolat nghiền phun, phép phân tích bắt đầu ngay sau khi nghiền phun. Sự có mặt của nhiều đỉnh là chỉ số đáng tin cậy về sự có mặt của chất liệu vô định hình.

Fig. 28 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 1, chỉ có glycopyrolat nghiền phun, được điều hòa ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, phép phân tích bắt đầu 49 giờ sau khi nghiền phun. Sự không có mặt của nhiều đỉnh là chỉ số đáng tin cậy về sự không có mặt của chất liệu vô định hình.

Fig. 29 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 2, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, phép phân tích bắt đầu ngay sau khi nghiền đồng thời.

Fig. 30 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 2, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được điều hòa ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, phép phân tích bắt đầu 49 giờ sau khi nghiền đồng thời.

Fig. 31 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 4, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được điều hòa ở 50°C ở 50% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, phép phân tích bắt đầu 49 giờ sau khi nghiền đồng thời.

Fig. 32 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 5, chỉ có glycopyrolat nghiền phun, được điều hòa ở 6°C ở 86% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, phép phân tích bắt đầu 49 giờ sau khi nghiền phun.

Fig. 33 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 6, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được điều hòa ở 6°C ở 86% độ ẩm tương đối trong 49 giờ, phép phân tích bắt đầu 49 giờ sau khi nghiền đồng thời.

Fig. 34 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 7, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được điều hòa ở $24^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ở 45% độ ẩm tương đối $\pm 5\%$ độ ẩm tương đối trong 72 giờ, phép phân tích bắt đầu 72 giờ sau khi nghiền đồng thời.

Fig. 35 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 8, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, phép phân tích bắt đầu ngay sau khi nghiền đồng thời.

Fig. 36 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 8, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được điều hòa ở $24^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ở 45% độ ẩm tương đối $\pm 5\%$ độ ẩm tương đối trong 144 giờ và được phân tích ở 144 giờ sau khi micron hóa đồng thời. Sự không có mặt của nhiều đỉnh là chỉ số đáng tin cậy về sự không có mặt của chất liệu vô định hình.

Fig. 37 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 13a, chỉ có glycopyrolat nghiền phun bằng cách sử dụng khí nghiền có độ ẩm $< 20\%$ độ ẩm tương đối (2,8-3,5% độ ẩm tương đối) và được phân tích ngay sau khi micron hóa.

Fig. 38 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 13b, chỉ có glycopyrolat nghiền phun bằng cách sử dụng khí nghiền có độ ẩm gia tăng (31,6 - 36,2% độ ẩm tương đối) và sau đó được phân tích ngay sau khi micron hóa.

Fig. 39 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 13c, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời bằng cách sử dụng khí nghiền có độ ẩm gia tăng (32,4 - 37,1% độ ẩm tương đối) và sau đó được phân tích ngay sau khi micron hóa đồng thời.

Fig. 40 thể hiện đường DVS đối với dược phẩm 13d, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời bằng cách sử dụng khí nghiền có độ ẩm $< 20\%$ độ ẩm tương đối (3,4-3,9% độ ẩm tương đối) và sau đó được phân tích ngay sau khi micron hóa đồng thời.

Fig. 41 thể hiện việc so sánh giữa các trị số D_{90} đối với dược phẩm 13a-d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cỡ hạt khô Malvern.

Fig. 42 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{90} đối với dược phẩm 13b và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cỡ hạt khô Malvern.

Fig. 43 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{90} đối với dược phẩm 13c và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cỡ hạt khô Malvern.

Fig. 44 thể hiện việc so sánh giữa các trị số D_{50} đối với dược phẩm 13a-d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cỡ hạt khô Malvern.

Fig. 45 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{50} đối với dược phẩm 13b và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cỡ hạt khô Malvern.

Fig. 46 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{50} đối với dược phẩm 13c và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cỡ hạt khô Malvern.

Fig. 47 thể hiện sự so sánh giữa trị số D_{10} đối với dược phẩm 13a-d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cỡ hạt khô Malvern.

Fig. 48 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{10} đối với dược phẩm 13b và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cỡ hạt khô Malvern.

Fig. 49 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{10} đối với dược phẩm 13c và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích cỡ hạt khô Malvern.

Fig. 50 thể hiện việc so sánh giữa các trị số D_{90} đối với dược phẩm 13a-d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích hạt thấm ướt Malvern. Sai số vận hành dẫn đến mất mẫu 10 phút đối với dược phẩm 13a.

Fig. 51 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{90} đối với dược phẩm 13b và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích hạt thấm ướt Malvern.

Fig. 52 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{90} đối với dược phẩm 13c và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích hạt thấm ướt Malvern.

Fig. 53 thể hiện việc so sánh giữa các trị số D_{50} đối với dược phẩm 13a-d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích hạt thấm ướt Malvern. Sai số vận hành dẫn đến mất mẫu 10 phút đối với dược phẩm 13a.

Fig. 54 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{50} đối với dược phẩm 13c và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích hạt thấm ướt Malvern.

Fig. 55 thể hiện sự so sánh giữa trị số D_{10} đối với dược phẩm 13a-d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích hạt thấm ướt Malvern. Sai số vận hành dẫn đến mất mẫu 10 phút đối với dược phẩm 13a.

Fig. 56 thể hiện sự so sánh cụ thể giữa các trị số D_{10} đối với dược phẩm 13c và dược phẩm 13d được phân tích bằng cách sử dụng phương pháp phân tích hạt thấm ướt Malvern.

Fig. 57 thể hiện đường DVS đối với chất liệu được micron hóa đồng thời được sử dụng trong các dược phẩm 14a và 14b, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, phép phân tích DVS bắt đầu ngay sau khi nghiền đồng thời.

Fig. 58 thể hiện sự so sánh giữa các hạt mịn phần (Fine Particle Fraction) (% FPF(ED) < $5\mu\text{m}$ đối với dược phẩm 14a và 14b. Giá trị trung bình $\pm$ khoảng, $n=3$. FPF được đo ngay, 24 giờ và 1 tuần sau khi bào chế.

Fig. 59 thể hiện sự so sánh giữa các hạt mịn phần (Fine Particle Fraction) (% FPF(ED) < $3\mu\text{m}$ đối với dược phẩm 14a và 14b. Giá trị trung bình $\pm$ khoảng, $n=3$. FPF được đo ngay, 24 giờ và 1 tuần sau khi bào chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các tác giả sáng chế đã xác định được rằng việc nghiền glycopyrolat với magie stearat tạo ra đặc tính phân bố cỡ hạt hữu ích hơn so với việc nghiền

glycopyrolat khi không có mặt magie stearat vì được phẩm nghiền đồng thời có sự phân bố cỡ hạt (Particle Size Distribution - PSD) với lượng có cỡ hạt lớn hơn 10 μ m mà là nhỏ hơn 20% theo thể tích hoặc khối lượng. Việc nghiền đồng thời glycopyrolat với magie stearat cũng tạo ra được phẩm dùng để hít có các trị số D_{10} , D_{50} và D_{90} thích hợp ($D_{50} < 10\mu\text{m}$) nhưng việc nghiền đồng thời với magie stearat làm giảm đáng kể phần $> 10\mu\text{m}$. Điều này dẫn đến được phẩm kết hợp trong đó phần lớn tất cả được phẩm nghiền đồng thời có cỡ hạt nhỏ hơn 10 μ m xác định được một cách thích hợp bằng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer hoặc thiết bị nhiễu xạ bằng tia laze tương tự. Việc điều hòa sau đó hoạt chất với sự có mặt của magie stearat cho phép đặc tính phân bố cỡ hạt cải thiện của cỡ hạt hoạt động được duy trì.

Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, các tác giả sáng chế cho rằng sự có mặt của magie stearat giúp làm giảm phần có cỡ hạt $> 10\mu\text{m}$ trong quá trình nghiền và sau đó cũng giúp duy trì nó trong quá trình điều hòa, vì nó trợ giúp việc chuyển hóa bề mặt vô định không ổn định về mặt vật lý thành bề mặt tinh thể ổn định về mặt vật lý và cho phép điều hòa để tác động một cách nhanh chóng lên các hạt glycopyrolat đã nghiền.

(1) Thứ nhất, stearat magie tạo điều kiện cho dòng bột chảy vào buồng nghiền phù hợp hơn để giúp thúc đẩy tác động nghiền phù hợp hơn. Tác động nghiền hiệu quả hơn đảm bảo năng lượng nghiền có khả năng hoạt động đồng đều hơn trên tất cả các hạt chứ không phải chỉ hoạt động nghiền đứt quãng như quan sát được khi bột được đưa vào buồng nghiền một cách không đều. Do cỡ hạt là nhỏ hơn đối với được phẩm được micron hóa đồng thời với stearat magie, như được chứng minh bởi các trị số D_{10} , D_{50} và D_{90} được ví dụ dưới đây. Hơn nữa, sự phân bố cỡ hạt là hẹp hơn đối với được phẩm được micron hóa đồng thời với stearat magie, như được chứng minh bởi các trị số D_{10} , D_{50} và D_{90} , cụ thể là khi được tính toán bằng cách sử dụng phương trình biên độ (tỷ số giữa hiệu số của D_{90} - D_{10} và D_{50}):

$$\text{Biên độ} = \frac{D_{90} - D_{10}}{D_{50}}$$

(2) Thứ hai, magie stearat phủ trên glycopyrolat đóng vai trò như lớp ngăn vật lý giữa các hạt glycopyrolat để cho phép môi trường điều hòa thấm vào lớp bột glycopyrolat hiệu quả hơn so với dược phẩm chỉ có glycopyrolat. Hiệu quả thấm lớn hơn này hỗ trợ việc chuyển hóa bề mặt vô định hình không ổn định về mặt vật lý thành bề mặt tinh thể ổn định về mặt vật lý làm giảm tới mức tối thiểu sự xuất hiện khi các hạt glycopyrolat tiếp xúc với nhau,,

(3) Thứ ba, magie stearat có thể bao gồm các vùng glycopyrolat vô định hình. Do magie stearat có mặt trong quá trình micron hóa nó có thể làm giảm tới mức tối thiểu ngay lập tức sự tiếp xúc giữa các bề mặt vô định hình trên các hạt lân cận bằng cách phủ lên bề mặt vô định hình. Điều này dẫn đến xu hướng giảm sự gắn kết với nhau khi tái kết tinh đối với các bề mặt vô định hình khi được đo bằng một phần có mức giảm cỡ hạt > 10 micromet. Do các hạt này là rất nhỏ môi trường điều hòa (ví dụ, độ ẩm và nhiệt độ) vẫn có thể thấm qua các phần không được phủ, đặc biệt là các điểm nối giữa các glycopyrolat và magie stearat trên hạt hỗn hợp glycopyrolat và tạo điều kiện việc chuyển hóa phần vô định hình không ổn định của nó thành hạt tinh thể ổn định về mặt vật lý,

(4) Cuối cùng, môi trường nghiền đã khử ẩm, cụ thể là môi trường nghiền có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối, làm trì hoãn hoặc làm chậm quá trình phục hồi của bề mặt glycopyrolat vô định hình không ổn định về mặt vật lý thành bề mặt tinh thể ổn định về mặt vật lý chứa các hạt composit đã được micron hóa trong buồng nghiền và bình gom liên quan.

Việc giảm phân hạt hoạt động có cỡ hạt lớn hơn $10\mu\text{m}$ làm giảm được sự hao hụt thành phần hoạt được (API) vì nếu không phân có cỡ hạt $> 10\mu\text{m}$ có thể được loại bỏ bằng vật lý trước khi trộn với API hoặc tá dược khác.

Quy trình theo sáng chế tạo ra chất liệu ban đầu dễ dự đoán hơn vì không còn phân hạt có kích cỡ có thể quan sát được $> 10\mu\text{m}$. Hơn nữa, độ ổn định thu được theo quy trình theo sáng chế đảm bảo rằng phân hạt có kích cỡ $> 10\mu\text{m}$ là ít nhiều có khả năng phát triển. Tuy ý, quy trình được cải tiến này giúp loại bỏ việc xử lý tiếp trước khi trộn với chất mang, nhờ đó đẩy nhanh quá trình tạo ra dược phẩm.

Ưu điểm tiềm năng nữa của quy trình theo sáng chế là nó cho phép liều thậm chí nhỏ hơn so với liều được sử dụng trước đó. Việc giảm liều này có thể thực hiện được với glycopyrolat thống nhất và dễ dự đoán hơn, ví dụ, thông qua phân hạt mịn (PCCC (MD) hoặc PCCC (ED)) và liều hạt mịn (FPD) so với quan sát thấy ở các chế phẩm thông thường. Do đó, mặc dù liều phân tán nhỏ hơn, lượng hoạt chất được đưa đến các bộ phận mong muốn của đường hô hấp là như nhau, với cùng hiệu quả điều trị đạt được.

Nghiền

Tốt hơn là, glycopyrolat và magie stearat được trộn sơ bộ để thu được hỗn hợp nghiền thô đồng nhất trước khi được nghiền đồng thời cùng nhau, như đo được bằng hệ số tỷ lệ phần trăm của sự biến đổi, như đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, là nhỏ hơn 25%, tốt hơn là nhỏ hơn 20%, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 15%.

Các thuật ngữ “micron hóa đồng thời” và “nghiền đồng thời” là đồng nghĩa khi được sử dụng trong bản mô tả này.

Thiết bị trộn thích hợp để trộn sơ bộ ban đầu magie stearat và glycopyrolat bất kỳ bao gồm thiết bị trộn liên tục lực cắt thấp như thiết bị trộn bột Turbula® và thiết bị trộn lực cắt cao như thiết bị trộn bột MiPro® hoặc Diosna®.

Micron hóa làm giảm cỡ hạt của glycopyrolat đến kích cỡ mà thích hợp để dùng bằng cách xông. Tốt hơn là, đường kính của các hạt xông này nhỏ hơn 10µm, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1µm đến 10µm, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1µm đến 6µm hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,5µm đến 5µm đo được theo khối lượng hoặc thể tích xác định được một cách thích hợp bằng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer hoặc thiết bị nhiễu xạ bằng tia laze tương tự. Các hạt có đường kính lớn hơn khoảng 10µm có khả năng tác động vào vách của họng và thường không vào được phổi. Các hạt có đường kính nằm trong khoảng từ 2µm đến khoảng 5µm thường sẽ lắng đọng trong tiểu phế quản hô hấp trong khi các hạt có đường kính nhỏ hơn nằm trong khoảng từ 0,5µm đến khoảng 2µm có khả năng lắng đọng ở phế nang và được hấp phụ vào máu.

Việc nghiền đồng thời glycopyrolat với magie stearat làm giảm đáng kể xu hướng kết tụ/kết tập thuốc được micron hóa để tạo ra hạt có cỡ hạt $> 10\mu\text{m}$ ngay sau khi nghiền. Khi được nghiền đồng thời, các hạt magie stearat tạo ra hạt dung hợp về mặt vật lý phủ trên hạt glycopyrolat, và chúng tạo ra không gian hạt giữa các hạt glycopyrolat. Các không gian này được cho là tạo điều kiện cho việc thẩm không khí điều hòa vào lớp bột glycopyrolat trong bước điều hòa. Sự có mặt của lớp phủ này có thể được tạo ra bởi quang phổ tán xạ năng lượng tia X (EDX). Sự có mặt của các hạt composit có thể được xác định bằng cách tạo sol khí mẫu từ thiết bị xông vào thiết bị nén thể hệ mới (NGI) ở 90 L/phút (tương đương với giọt áp suất 4 kPa). Thanh dẫn cacbon phủ kép được đặt trực tiếp dưới vòi phun không khí của các giai đoạn 5, 6 và 7 của NGI để giữ lại các hạt bột nhỏ. Thanh kết dính được phủ kép ngăn ngừa sự di chuyển của thanh này trong quá trình đánh giá NGI nhưng cũng đủ nhỏ để toàn bộ các đặc điểm dòng không khí của con đường NGI không bị ảnh hưởng bất lợi. Sau khi đã thực hiện, các thanh dẫn cacbon được phủ bột có thể được chuyển vào khuôn mẫu cacbon SEM, hoặc tương tự. Các mẫu này có thể quan sát được bằng cách sử dụng SEM và EDX tìm kiếm chuyên dụng vị trí của magie và brom, trong trường hợp của magie stearat và glycopyroni bromua.

Khi bước điều hòa kết thúc, phần có cỡ hạt $> 10\mu\text{m}$ chứa glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời và điều hòa đồng thời duy trì thích hợp nhỏ hơn 15% theo thể tích hoặc khối lượng, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 10% theo thể tích hoặc khối lượng, hoặc tốt hơn nữa là nhỏ hơn 5% theo thể tích hoặc khối lượng sau 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng hoặc 36 tháng, thích hợp là sau khi đóng gói vào vỉ hoặc viên nang hoặc thiết bị xông khi được cất giữ ở điều kiện môi trường, mà được xem là nằm trong khoảng từ 20 đến 26°C; độ ẩm tương đối phụ thuộc vào nhiệt độ cụ thể và áp suất của hệ đang quan tâm nhưng thường là 50% và 60%.

Khi bước điều hòa kết thúc, biên độ (tỷ số giữa hiệu số của D_{90} - D_{10} và D_{50}), như được xác định trên đây, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời và điều hòa đồng thời duy trì thích hợp nhỏ hơn 150, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 120, hoặc tốt hơn nữa là nhỏ hơn 100. Tốt hơn là, biên độ (tỷ số giữa

hiệu số của D_{90} - D_{10} và D_{50}) cỡ hạt của glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời và điều hòa đồng thời nhỏ hơn 150, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 120, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 100, hoặc tốt hơn nữa là nhỏ hơn 50 trước khi trộn với hạt chất mang.

Việc nghiền phun bao gồm việc cung cấp khí như nitơ, heli hoặc không khí ở áp suất trong vùng nằm trong khoảng từ 6 ba ($6 \cdot 10^{+2}$ kPa) đến 12 ba ($12 \cdot 10^{+2}$ kPa) và các hạt nghiền được cuốn vào khí nạp liệu. Việc vận hành nghiền phun diễn ra ở gần áp suất khí quyển, và có thời gian nghiền được đo theo mili giây. Nhiệt độ đầu ra cuối của quá trình nghiền phun thường là ở khoảng nhiệt độ trong phòng (tốt hơn là nằm trong khoảng từ 10°C đến 35°C , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 20°C đến 26°C). Khí nghiền được đưa vào thiết bị nghiền ở khoảng nhiệt độ trong phòng, và ra khỏi thiết bị nghiền ở cùng khoảng nhiệt độ đó. Tuy nhiên, trong quá trình nghiền này khí sẽ làm thay đổi nhiệt độ đáng kể vì nó ra khỏi vòi phun siêu âm (áp suất và nhiệt độ nhỏ hơn) và sau đó được làm ấm bằng năng lượng được giải phóng ra trong quá trình vận hành nghiền phun. Tốt hơn là, nhiệt độ nghiền đồng thời là lớn hơn 0°C .

Theo tình trạng kỹ thuật, patent Mỹ số 8.235.314 B2, ví dụ, lợi ích đáng kể của việc thực hiện quá trình micron hóa bằng khí ẩm (thường là không khí hoặc nitơ) là tạo ra các hạt tốt nhất về cỡ hạt, độ ổn định và các đặc tính có giá trị khác. Tình trạng kỹ thuật, và đặc biệt là patent Mỹ 8.235.314 B2 được xem là có lợi vì làm tăng đến mức tối đa lượng hơi nước có mặt trong quá trình micron hóa, mà không tạo ra chất ngưng tụ dạng lỏng.

Ngược lại, các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng đặc biệt tốt hơn là khi nghiền đồng thời với magie stearat chọn được các thông số nghiền khác nhau. Phương án được ưu tiên là phương pháp bao gồm việc nghiền đồng thời glycopyrolat chưa được micron hóa và magie stearat bằng khí nghiền đã khử nước đặc biệt là khí nghiền đã khử nước có độ ẩm tương đối giảm, tốt hơn là độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nhỏ hơn 15% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nhỏ hơn 10% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nhỏ hơn 5% độ ẩm tương đối, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2,5% độ ẩm tương đối.

Tốt hơn là, bước điều hòa được thực hiện trước khi trộn với hạt chứa độ ẩm bất kỳ, ví dụ, trước khi bổ sung lactoza hoặc đặc biệt là alpha-lactoza monohydrat. Vì vậy, việc điều hòa được thực hiện khi không có mặt lactoza hoặc alpha-lactoza monohydrat. Nếu hạt glycopyrolat không được điều hòa hoặc được điều hòa một phần được trộn sớm với hạt chứa độ ẩm glycopyrolat vô định hình bất kỳ có thể chuyển hóa thành chất liệu tinh thể trong khi vẫn tiếp xúc với hạt chứa độ ẩm và dung hợp với các hạt khác, tạo ra khối kết tụ. Kết quả là, đặc tính sol khí sẽ bị tác động bất lợi vì cỡ hạt sẽ tăng. Điều này đặc biệt có vấn đề khi hạt chứa độ ẩm bao gồm chất mang lactoza, ví dụ, alpha-lactoza monohydrat, vì glycopyrolat sẽ vẫn gắn vào chất mang và sau đó sẽ bị nuốt hơn là hít vào đường hô hấp.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên, glycopyrolat tinh thể được nghiền phun trong thiết bị nghiền phun nghịch tầng sôi Hosokawa Alpine® 100 AFG. Các thiết bị nghiền phun thích hợp khác bao gồm, ví dụ, thiết bị nghiền phun MC 44 IR Chrispro® (Micromacinazione SA), thiết bị nghiền phun Hosokawa's Alpine® AS-50, AS-100, AFG 140, AFG200, AFG280 và AFG400.

Tốc độ nạp bột trong nghiền đồng thời đối với thiết bị nghiền phun có đường kính 50 mm, ví dụ, Hosakowa AS-50, cần giữ đủ thấp (tốt hơn là < 20 g/phút) để đảm bảo phủ được tối ưu glycopyrolat bằng magie stearat. Tốc độ nạp liệu cao hơn 20 g/phút vẫn đạt được lớp phủ bằng magie stearat nhưng nó sẽ là tối ưu phụ vì quá nhiều bột đi qua thiết bị nghiền để đảm bảo đủ được năng lượng đưa vào mỗi hạt để đạt được lớp phủ mong muốn bằng magie stearat. Khi tốc độ nạp liệu cao hơn 20 g/phút được sử dụng, hệ số điều hòa bột (vi) được đề cập dưới đây phải được dùng, tùy ý với hệ số điều hòa bột (i) - (viii). Tốc độ nạp liệu sẽ thay đổi tùy thuộc vào kích cỡ của thiết bị nghiền được sử dụng. Kết quả là, thiết bị nghiền phun với đường kính 100 mm, ví dụ, thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc Hosakowa AS-100, có thể sẽ cung cấp tốc độ nạp liệu cao hơn, thông thường là < 50 g/phút. Việc nghiền phun có thể được thực hiện ở tốc độ nạp bột trung bình tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 g/phút, tốt hơn là ở tốc độ nạp nằm trong khoảng từ 0,5 đến 40 g/phút,

tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 30 g/phút, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 25 g/phút, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 20 g/phút, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 15 g/phút, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 10 g/phút, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 5 g/phút.

Các hạt được micron hóa đồng thời được chiết ra khỏi quy trình micron hóa có thể được thu gom và có thể được chuyển vào bình điều hòa thích hợp, trong đó hệ số điều hòa bột (i) - (viii) được đề cập dưới đây có thể được dùng. Trong hệ như vậy, tốt hơn là tất cả các hạt được cho tiếp xúc với độ ẩm trong thời gian đủ, như được nêu chi tiết trong bản mô tả này, như ít nhất 10 phút. Tốt hơn là, tất cả bột nằm lại trong bình từ khi bắt đầu cho đến khi kết thúc quy trình này.

Theo phương án được ưu tiên theo sáng chế, dược phẩm dạng bột khô chứa glycopyrolat được bào chế bằng cách nghiền đồng thời với magie stearat, tiếp theo là trải qua bước bất kỳ trong số các bước điều hòa bột (i) - (viii) được đề cập dưới đây.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên, glycopyrolat được trộn với magie stearat để thu được hỗn hợp đồng nhất trước khi được nghiền đồng thời, hỗn hợp trộn này sau đó được nghiền đồng thời và tiếp theo là trải qua bước bất kỳ trong số các bước điều hòa bột (i) - (viii) được đề cập dưới đây.

Tốt hơn là, glycopyrolat được nghiền đồng thời với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 20% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 15% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 10% (khối lượng/khối lượng) nhưng tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5 đến 7,5% (khối lượng/khối lượng) magie stearat.

Khi cần hoặc có lợi là, glycopyrolat và/hoặc magie stearat được sàng trước khi nghiền đồng thời.

Điều hòa

Để thu được dược phẩm được cải thiện, sau khi micron hóa đồng thời, glycopyrolat và magie stearat được đưa vào các điều kiện điều hòa thay đổi có thể bao gồm:

(i) Độ ẩm tương đối (RH)

Sáng chế sử dụng độ ẩm để hỗ trợ tạo điều hòa glycopyrolat. Theo một phương án thực hiện của sáng chế, việc điều hòa bao gồm bước cho glycopyrolat và magie stearat đã được nghiền đồng thời tiếp xúc với độ ẩm ở độ ẩm nằm trong khoảng từ 20% đến 95% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40 đến 90% độ ẩm tương đối, nằm trong khoảng từ 45 đến 90% độ ẩm tương đối hoặc nằm trong khoảng từ 50 đến 88% độ ẩm tương đối hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 87%.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên theo sáng chế, độ ẩm trong quá trình điều hòa là lớn hơn so với độ ẩm môi trường, tốt hơn là lớn hơn 50% độ ẩm tương đối.

(ii) Nhiệt độ

Theo một phương án thực hiện của sáng chế, tốt hơn là nhiệt độ điều hòa nằm trong khoảng từ 5°C đến 88°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 10°C đến 50°C, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 24°C đến 50°C.

Tốt hơn là, độ ẩm tương đối ở các nhiệt độ có thể nằm trong khoảng từ 20 đến 100%, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 97%, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 40 đến 95%, tốt hơn nữa là từ 45 đến 95% và tốt nhất là từ 50 đến 90%, với điều kiện môi trường điều hòa được duy trì trên nhiệt độ điểm sương (Td). Điểm sương là nhiệt độ mà ở đó hơi nước trong không khí ở áp suất khí quyển không đổi ngưng tụ thành nước ở cùng tốc độ mà nó bay hơi. Ở nhiệt độ dưới điểm sương, nước sẽ nằm trong không khí và ngưng tụ trên bề mặt rắn sẵn có mà có nhiệt độ thích hợp. Nước đã ngưng tụ trên glycopyrolat được micron hóa cần được kiểm soát một cách cẩn thận và do đó các thông số điều hòa được chọn của nhiệt độ và độ ẩm nên được lựa chọn để tránh vấn đề này.

Việc điều hòa có thể được tạo ra bởi điều kiện môi trường hoặc bằng tủ ổn định hoặc bằng dung dịch muối siêu bão hòa, tất cả đều được minh họa dưới đây.

(iii) Bề mặt điều hòa

Theo một phương án thực hiện của sáng chế, bột glycopyrolat được nghiền đồng thời tốt hơn là đặt trên khay hoặc bề mặt tương đương. Phạm vi rộng nhất của các điều kiện liên quan đến bột tốt hơn là được lắc hoặc quay để đảm bảo rằng tất cả các hạt đều được cho tiếp xúc với không khí điều hòa. Việc lắc hoặc quay cũng giúp tránh được hoặc làm giảm sự tích tụ của các hạt trong quá trình điều hòa. Khi môi trường điều hòa có năng lượng lớn hơn được lựa chọn để điều hòa trên khay hoặc bề mặt tương đương, tốt hơn tần suất lắc hoặc quay có thể cần phải là mỗi vài phút, tốt hơn là mỗi vài giây hoặc tốt hơn là liên tục cho đến khi tạo ra chất liệu ổn định, ví dụ, ở nơi bề mặt vô định hình bất kỳ của glycopyrolat được micron hoá trở lại trạng thái tinh thể, khi xác định được một cách thích hợp bằng phương pháp hấp phụ hơi động.

Bình điều hòa có thể là, ví dụ, khay, hoặc bề mặt thích hợp để duy trì bột nghiền đồng thời. Theo cách khác, bình điều hòa có thể là túi.

(iv) Thời gian điều hòa

Việc điều hòa bột glycopyrolat được nghiền đồng thời tốt hơn là xảy ra trong khoảng thời gian ít nhất là 60 phút, ít nhất là 65 phút, ít nhất là 70 phút, ít nhất là 80 phút, ít nhất là 85 phút, ít nhất là 90 phút, 2 giờ, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 14, 18, 24, 36 hoặc ít nhất 48 giờ. Khoảng rộng nhất bao gồm khoảng thời gian ít nhất là 10 phút. Lưu ý rằng khoảng thời gian việc điều hòa theo yêu cầu thường bị ảnh hưởng bởi năng lượng được cung cấp bởi điều kiện môi trường. Môi trường điều hòa năng lượng cao có thể dẫn đến sự khởi đầu hoặc sự thay đổi nhanh hơn của vật liệu đang được điều hòa.

(v) Thời gian khởi mào việc điều hòa

Theo một phương án được ưu tiên, việc điều hòa được bắt đầu trong thời gian 30 phút sau khi kết thúc quá trình nghiền, trong thời gian 25 phút, trong thời gian 20 phút, trong thời gian 15 phút, tốt hơn là trong thời gian 10 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian 5 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian 2 phút sau khi kết thúc việc nghiền đồng thời glycopyrolat và chất chống kết dính. Khoảng rộng nhất bao gồm việc điều hòa ngay sau khi kết thúc quá trình nghiền đồng thời glycopyrolat và chất chống kết dính.

(vi) Đảm bảo rằng tất cả các hạt được cho tiếp xúc với độ ẩm

Tốt hơn là, bình điều hòa nên cho phép tất cả các hạt composit được micron hóa tiếp xúc với độ ẩm được đưa vào từ khí quyển điều hòa. Bột này có thể được lắc hoặc không được lắc. Nếu bột này không được lắc, tốt hơn là nó nên được đặt trên khay hoặc bề mặt mở rộng thích hợp, và tốt hơn là được trải đều trong một lớp mỏng trên khay để đảm bảo sự tiếp xúc của hạt được giảm đến mức tối thiểu. Khoảng rộng nhất của việc điều hòa bao gồm bề mặt mở rộng thích hợp.

(vii) Tầng sôi

Theo cách khác, bột glycopyrolat được nghiền đồng thời có thể được chuyển vào hệ mà tạo ra tầng sôi của bột được nghiền đồng thời. Các hệ như vậy là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này. Bột được nghiền đồng thời có thể khó hóa lỏng một mình, và do đó tốt hơn là môi trường hóa lỏng được bổ sung như kim loại, chất dẻo, thủy tinh hoặc hạt gốm, thông thường là với đường kính nằm trong khoảng từ 100 μ m đến 5 mm.

Kỹ thuật sol khí tầng sôi nhằm mục đích này có thể là kỹ thuật được mô tả bởi Morton *et al* (J. Aerosol Science, Vol. 26, No.3, p353 và các tài liệu tham khảo trong đó).

Theo một phương án được ưu tiên, việc điều hòa xảy ra bằng cách sử dụng Resonance Acoustic Mixer (RAM), tùy ý trong đó bước điều hòa bột được bắt đầu trong thời gian 30 phút sau khi kết thúc quá trình nghiền, trong thời gian 25 phút, trong thời gian 20 phút, trong thời gian 15 phút, tốt hơn là trong thời gian 10 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian 5 phút, tốt hơn là trong thời gian 2 phút hoặc tốt hơn nữa là và trong khoảng rộng nhất việc điều hòa được bắt đầu ngay sau khi kết thúc quá trình nghiền đồng thời glycopyrolat và magie stearat.

(viii) Thông gió

Ngay sau khi nghiền đồng thời, các mẫu glycopyrolat có nhiều vùng vô định hình mà chứa độ ẩm được chiết ra khỏi môi trường. Khi các vùng glycopyrolat vô định hình trở lại trạng thái tinh thể, mạng tinh thể ép dồn độ ẩm kết dính lên bề mặt của hạt glycopyrolat. Đồ chứa nhỏ kín, trong đó tỷ lệ

giữa thể tích lớp không khí ở giữa (cm³) và thể tích khối bột (cm³) là nhỏ hơn 1: 1 được xem là các điều kiện không được thông gió. Các mẫu glycopyrolat được lưu giữ trong các đồ chứa kín, ví dụ, bằng thủy tinh, đạt hiệu quả nhỏ hơn khi giải phóng độ ẩm này vào khí quyển và nó vẫn còn trên bề mặt hạt. Độ ẩm được giữ lại này sau đó có thể tương tác một cách bất lợi với các vùng vô định trên hạt glycopyrolat lân cận và xúc tác thêm việc phục hồi trạng thái vô định hình thành tinh thể. Điều này đặc biệt có vấn đề khi các hạt glycopyrolat vẫn tiếp xúc với nhau trong khi các vùng vô định hình trải qua sự phục hồi trạng thái vô định hình thành tinh thể vì các vùng vô định hình trên các hạt sau đó hình thành các cầu nối rắn khi chúng kết tinh, các cầu nối này dẫn đến việc kết tụ.

Ngược lại, không khí điều hòa có thông gió cho phép loại bỏ vĩnh viễn độ ẩm bề mặt ra khỏi bề mặt hạt sau khi các vùng vô định hình của glycopyrolat đã phục hồi từ trạng thái vô định hình thành tinh thể. Do đó, không có đủ độ ẩm để gây ra sự kết tụ đáng kể. Thông gió là sự chuyển động tràn lan của không khí không no giữa các hạt tinh chứa lớp bột.

Phương án được ưu tiên sử dụng khí lưu thông để đảm bảo việc điều hòa glycopyrolat được nghiền đồng thời. Tốt hơn là, lớp bột glycopyrolat được đưa vào không khí có thông gió để đảm bảo loại bỏ vĩnh viễn độ ẩm bề mặt ra khỏi glycopyrolat được nghiền đồng thời. Khí lưu thông là chưa bão hòa và luôn có khả năng hấp phụ nhiều độ ẩm từ lớp bột. Khả năng hấp phụ độ ẩm này được phát hiện với khí lưu thông có độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 10% đến 95% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 90% độ ẩm tương đối, nằm trong khoảng từ 45 đến 90% độ ẩm tương đối hoặc nằm trong khoảng từ 50 đến 88% độ ẩm tương đối hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 87%. Khoảng rộng nhất bao gồm khí lưu thông có độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 20% đến 95% độ ẩm tương đối.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên, việc điều hòa bao gồm bước cho glycopyrolat và magie stearat đã được nghiền đồng thời tiếp xúc với khí lưu thông, tốt hơn là trong đó không khí đi xuyên qua các hạt glycopyrolat được nghiền đồng thời. Tốt hơn là, khí lưu thông là không khí; tốt hơn là khí

lưu thông là không khí có độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 10% đến 95% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 90% độ ẩm tương đối, nằm trong khoảng từ 45 đến 90% độ ẩm tương đối hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 50 đến 88% độ ẩm tương đối hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 87% RH.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên, việc điều hòa bao gồm bước cho glycopyrolat và magie stearat đã được nghiền đồng thời tiếp xúc với khí lưu thông, tốt hơn là trong đó khí lưu thông đi xuyên qua glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời ở tốc độ nhỏ hơn $100 \text{ cm}^3/\text{giây}$, nhỏ hơn $10 \text{ cm}^3/\text{giây}$, nhỏ hơn $5 \text{ cm}^3/\text{giây}$, nhỏ hơn $2 \text{ cm}^3/\text{giây}$, nhỏ hơn $1 \text{ cm}^3/\text{giây}$, tốt hơn là nhỏ hơn $0,8 \text{ cm}^3/\text{giây}$, tốt hơn là nhỏ hơn $0,6 \text{ cm}^3/\text{giây}$, tốt hơn là nhỏ hơn $0,4 \text{ cm}^3/\text{giây}$, tốt hơn là nhỏ hơn $0,2 \text{ cm}^3/\text{giây}$, tốt hơn là nhỏ hơn $0,1 \text{ cm}^3/\text{giây}$, tốt hơn nữa là khoảng $0,001 \text{ cm}^3/\text{giây}$.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên, việc điều hòa bao gồm bước cho glycopyrolat và magie stearat đã được nghiền đồng thời tiếp xúc với khí lưu thông, tốt hơn là trong đó khí lưu thông đi xuyên qua glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời. Khí lưu thông là dư với yêu cầu, ví dụ, được cung cấp với thể tích lớn ($> 0,5 \text{ m}^3$), ví dụ, buồng kiểm soát bột, sao cho độ ẩm được giải phóng bởi glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời vào khí lưu thông không làm thay đổi độ ẩm tương đối bởi mức lớn hơn 5% độ ẩm tương đối, tốt hơn là không lớn hơn 4% độ ẩm tương đối, tốt hơn là không lớn hơn 3% độ ẩm tương đối, tốt hơn là không lớn hơn 2% độ ẩm tương đối, tốt hơn là không lớn hơn 1% độ ẩm tương đối.

Trong quá trình điều hòa, khí lưu thông có thể được bổ sung một phần hoặc hoàn toàn.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên, việc điều hòa bao gồm bước cho glycopyrolat và magie stearat đã được nghiền đồng thời tiếp xúc với khí lưu thông, tốt hơn là trong đó khí lưu thông đi xuyên qua glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời. Tốt hơn là, tỷ lệ thể tích giữa khí lưu thông (cm^3) to bột rời được đổ vào (cm^3) là lớn hơn 1:1, tốt hơn là lớn hơn 10:1, tốt hơn là lớn hơn 100:1, tốt hơn là lớn hơn 1.000:1, tốt hơn là lớn hơn

10.000:1, tốt hơn là lớn hơn 100.000:1, tốt hơn là lớn hơn 1.000.000:1, tốt hơn nữa là lớn hơn 10.000.000:1.

Như các ví dụ được mô tả dưới đây cho thấy, sự kết hợp của hai hoặc nhiều phép đo từ (i) đến (viii) thu được kết quả chấp nhận được.

Theo một phương án được ưu tiên để điều hòa glycopyrolat được nghiền đồng thời, tất cả hệ số điều hòa bột (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi), (vii) và (viii) nêu trên được chọn để điều hòa glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, bằng cách sử dụng khoảng rộng nhất của các điều kiện liên quan.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên để điều hòa glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, hệ số điều hòa bột bao gồm độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 60 đến 87% RH, nhiệt độ nằm trong khoảng từ 24°C đến 50°C, bột glycopyrolat được nghiền đồng thời tốt hơn là được đặt lên bề mặt trong ít nhất là 1 giờ, trong đó bình điều hòa tốt hơn là phải cho phép tất cả bột được nghiền đồng thời tiếp xúc với độ ẩm được đưa lên từ không khí điều hòa.

Chất kiểm soát lực

Theo phương án thực hiện khác nữa, dược phẩm dạng bột khô chứa glycopyrolat còn bao gồm chất phụ gia bổ sung, còn được gọi là chất kiểm soát lực. Chất kiểm soát lực là chất làm giảm độ kết dính giữa các hạt mịn trong dược phẩm dạng bột, nhờ đó thúc đẩy sự khử kết tụ khi phân tán bột ra khỏi thiết bị xông bột khô. Chất kiểm soát lực thích hợp được đề cập trong WO1996023485 và tốt hơn là chúng bao gồm chất được chấp nhận để dùng cho cơ thể, mặc dù thực tế là chất này có thể không phải lúc nào cũng đi được vào phổi.

Chất kiểm soát lực có thể bao gồm hoặc chứa một hoặc nhiều hợp chất được lựa chọn từ các axit amin và các chất dẫn xuất của nó, và các peptit và các dẫn xuất của chúng, các peptit này có khối lượng phân tử nằm trong khoảng từ 0,25 đến 1000Kda. Axit amin, peptit và các chất dẫn xuất của peptit được chấp nhận để dùng cho cơ thể và cho phép giải phóng hoặc khử kết tụ các hạt hoạt chất khi hít. Trong trường hợp chất kiểm soát lực bao gồm axit amin, nó có thể là một hoặc nhiều axit amin sau: leuxin, izoleuxin, lysin, valin, methionin và

phenylalanin. Chất kiểm soát lực có thể là muối hoặc dẫn xuất của axit amin, ví dụ, aspartam hoặc axesulfam K. Các dạng D và DL của axit amin cũng có thể được sử dụng..

Chất kiểm soát lực đặc biệt phù hợp để sử dụng trong sáng chế bao gồm các axit amin như leuxin, lysin, arginin, histidin, xystein và các dẫn xuất của chúng, lexithin và phospholipit. Việc chứa các chất kiểm soát lực này có thể cải thiện hiệu quả của glycopyloprololate để điều trị các rối loạn hô hấp như COPD, bệnh hen hoặc CF.

Chất kiểm soát lực có thể bao gồm một hoặc nhiều chất hòa tan trong nước. Điều này giúp cơ thể hấp phụ được chất kiểm soát lực nếu nó giải phóng vào phổi kém. Chất kiểm soát lực có thể bao gồm các ion lưỡng cực, mà có thể còn được gọi là ion lưỡng tính. Cũng thuận lợi nếu chứa chất phân phối dưới dạng chất kiểm soát lực, để giúp phân tán được phẩm trong phổi.

Chất phân phối thích hợp bao gồm các chất hoạt động bề mặt như các chất hoạt động bề mặt phổi đã biết (ví dụ, ALEC, Registered Trade Mark) bao gồm phospholipit, ví dụ, hỗn hợp của DPPC (đipalmitoyl phosphatidylcolin) và PG (phosphatidylglyxerol). Các chất hoạt động bề mặt thích hợp khác bao gồm, ví dụ, đipalmitoyl phosphatidyletanolamin (DPPE), đipalmitoyl phosphatidylinositol (DPPI).

Chất kiểm soát lực có thể bao gồm hoặc chứa một hoặc nhiều chất hoạt động bề mặt, đặc biệt là chất mà có hoạt tính bề mặt ở trạng thái rắn, mà có thể là hòa tan trong nước hoặc phân tán trong nước, ví dụ, lexithin, đặc biệt là lexithin đậu tương, hoặc về cơ bản không hòa tan trong nước, ví dụ các axit béo ở trạng thái rắn như axit oleic, axit lauric, axit palmitic, axit stearic, axit erucic, axit behenic, hoặc các dẫn xuất của chúng (như este và muối) như glyxeryl behenat. Ví dụ cụ thể về các chất như vậy là phosphatidylcholin, phosphatidyletanolamin, phosphatidylglyxerol và các ví dụ khác về các chất hoạt động bề mặt phổi tự nhiên và tổng hợp; axit lauric và các muối của nó, ví dụ, natri lauryl sulphat, magie lauryl sulphat; triglyxerit như Dynsan 118 và Cutina HR; và este đường thông thường. Theo cách khác, chất kiểm soát lực có thể là cholesterol.

Các chất kiểm soát lực hiện có khác bao gồm natri benzoat, dầu hydro hóa mà ở trạng thái rắn ở nhiệt độ trong phòng, bột talc, titan đioxit, nhôm đioxit, silicon dioxide và tinh bột. Cũng hữu ích nếu chất kiểm soát lực là chất tạo màng, các axit béo và các dẫn xuất của chúng, cũng như lipit và các chất giống lipit.

Việc chứa chất phụ gia trong dược phẩm dạng bột khô có thể mang lại một hoặc nhiều lợi ích sau: tăng khả năng phân tán của bột; bảo vệ dược phẩm khỏi sự xâm nhập của độ ẩm; tăng cường tốc độ và khả năng tái sinh của quá trình điều hòa.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên, magie stearat được đặt thích hợp lên bề mặt của glycopyrolat sau khi nghiền. Trong trường hợp có mặt chất phụ gia bổ sung, cũng thích hợp đặt lên bề mặt glycopyrolat.

Lactose mịn cũng cải thiện sự tương tác giữa glycopyrolat và hạt chất mang tác động đến đặc tính sol khí. Theo một phương án thực hiện, dược phẩm dạng bột khô có thể bao gồm lactose mịn mà với lượng tốt hơn là >3% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là >5% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là >8% (khối lượng/khối lượng) của dược phẩm nằm trong vi hoặc viên nang hoặc đồ chứa thích hợp khác.

Cất giữ bột

Dược phẩm chứa glycopyrolat được đóng gói phù hợp để cất giữ và/hoặc phân phối và tốt nhất là ổn định trong ít nhất 1, 2 hoặc 3 năm khi cất giữ ở nhiệt độ và độ ẩm môi trường, tức là dược phẩm hoặc sản phẩm đóng gói chứa dược phẩm không cần phải cất giữ trong môi trường có kiểm soát để có được độ ổn định mong muốn.

Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa glycopyrolat nghiền đồng thời là ổn định trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng, tốt hơn là ít nhất 1 năm, tốt hơn nữa là trong khoảng thời gian ít nhất 2 năm và tốt nhất là trong khoảng thời gian ít nhất 3 năm khi được xác định bằng hạt mịn phần (Fine Particle Fraction) (FPF(MD)) ($< 5\mu\text{m}$), thích hợp là trong đó FPF không làm giảm tốt hơn là lớn hơn 20%, tốt hơn là lớn hơn 15%, tốt hơn là lớn hơn 10% hoặc tốt hơn nữa là lớn hơn 5% FPF của dược phẩm nghiền đồng thời mới sản xuất.

Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa glycopyrolat nghiền đồng thời có thể được phân tán liên tục trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng, tốt hơn là 1 năm, tốt hơn là ít nhất 2 năm hoặc tốt hơn là ít nhất 3 năm khi được cất giữ ở nhiệt độ và độ ẩm môi trường, nghĩa là FPF không làm giảm tốt hơn là lớn hơn 20%, tốt hơn là lớn hơn 15%, tốt hơn là lớn hơn 10% hoặc tốt hơn nữa là lớn hơn 5% FPF của dược phẩm mới được nạp vào đồ chứa.

Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa glycopyrolat nghiền đồng thời có phân bố cỡ hạt phù hợp đo được bằng, ví dụ, thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer nghĩa là D_{90} không tăng tốt hơn là lớn hơn 20%, tốt hơn là lớn hơn 15%, tốt hơn là lớn hơn 10% hoặc tốt hơn nữa là lớn hơn 5% của D_{90} của dược phẩm nghiền đồng thời mới sản xuất.

Theo một khía cạnh, dược phẩm chứa glycopyrolat nghiền đồng thời có FPF hoặc FPD phù hợp so với cùng khoảng thời gian, nghĩa là FPF hoặc FPD không làm giảm tốt hơn là lớn hơn 20%, tốt hơn là lớn hơn 15%, tốt hơn là lớn hơn 10% hoặc tốt hơn nữa là lớn hơn 5% FPF hoặc FPD của dược phẩm nghiền đồng thời mới được nạp vào đồ chứa.

Theo một phương án thực hiện, dược phẩm chứa glycopyrolat nghiền đồng thời có phân bố cỡ hạt có profin là $D_{10} < 10\mu\text{m}$, $D_{50} < 15$, $D_{90} < 30\mu\text{m}$, trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng, tốt hơn là 1 năm, tốt hơn là ít nhất 2 năm hoặc tốt hơn là ít nhất 3 năm sau khi quá trình điều hòa đã được kết thúc, khi được cất giữ ở nhiệt độ và độ ẩm môi trường.

Theo một phương án thực hiện của sáng chế, FPF ($< 5\mu\text{m}$) của dược phẩm chứa glycopyrolat nghiền đồng thời là lớn hơn 30% trong khoảng thời gian ít nhất 6 tháng, ít nhất 1 năm, ít nhất 2 năm hoặc ít nhất 3 năm khi được cất giữ ở nhiệt độ và độ ẩm môi trường.

Theo phương án thực hiện khác của sáng chế, FPF ($< 5\mu\text{m}$) của dược phẩm chứa glycopyrolat nghiền đồng thời là lớn hơn 40% trong khoảng thời gian ít nhất 1 năm, ít nhất 2 năm hoặc ít nhất 3 năm khi được cất giữ ở nhiệt độ và độ ẩm môi trường.

Tốt hơn là, hạt mịn phần (Fine Particle Fraction) FPF(MD) ($< 5\mu\text{m}$) của dược phẩm chứa glycopyrolat nghiền đồng thời luôn luôn lớn hơn 30% hoặc

lớn hơn 40% khi được phẩm chứa glycopyrolat được nghiền đồng thời và điều hòa đồng thời được cất giữ trong các điều kiện thử nghiệm chuẩn, như 25°C/60% độ ẩm tương đối trong 1 năm, 30°C/60% độ ẩm tương đối trong 6 tháng, hoặc 40°C/70% độ ẩm tương đối trong 3 tháng hoặc 40°C/75% độ ẩm tương đối trong 3 tháng. Các điều kiện thử nghiệm chuẩn này được dùng sau glycopyrolat được nghiền đồng thời đã được điều hòa và làm ổn định, tốt hơn là trong đó glycopyrolat được nghiền đồng thời đã được điều hòa và được bào chế với lactoza và được nạp vào đồ chứa thích hợp để được phân phối từ thiết bị xông.

Hạt chất mang

Dược phẩm dạng bột khô để xông trong điều trị các bệnh về đường hô hấp thường được bào chế bằng cách trộn một thành phần hoạt dược được micron hóa với hạt chất mang thô để thu được hỗn hợp có trật tự. Các hạt chất mang này làm cho thành phần hoạt dược được micron hóa gắn kết kém hơn và cải thiện khả năng chảy của nó. Điều này giúp cho bột dễ dàng được xử lý trong quá trình sản xuất. Các hạt hoạt tính được micron hóa có xu hướng gắn kết với bề mặt của hạt chất mang khi được cất giữ trong thiết bị xông bột khô nhưng được phân tán ra khỏi bề mặt của các hạt chất mang vào đường hô hấp khi xông để thu được sol khí mịn. Các hạt chất mang lớn hơn tác động lên cổ họng do quán tính của chúng và chủ yếu là lắng đọng trong khoang miệng.

Một phương án thực hiện có thể bao gồm hạt chất mang mà được trộn với glycopyrolat được micron hóa đồng thời với tỷ lệ nằm trong khoảng từ 2000:1 đến 5:1 theo khối lượng, cụ thể là nằm trong khoảng từ 200:1 đến 20:1 theo khối lượng. Hạt chất mang có thể bao gồm được liệu trợ bất kỳ hoặc hỗn hợp của chất liệu được chấp nhận để dùng cho xông. Chúng chứa thích hợp một hoặc nhiều đường tinh thể bao gồm monosaccarit, disaccarit, polysaccarit và rượu đường như arabinoza, glucoza, fructoza, riboza, mannoza, sucroza, trehaloza, lactoza, maltoza, tinh bột, dextran, mannitol hoặc sorbitol. Chất mang được đặc biệt ưu tiên là lactoza, ví dụ, lactoza monohydrat hoặc alpha lactoza monohydrat hoặc lactoza khan.

Tốt hơn là về cơ bản tất cả (theo khối lượng hoặc thể tích) hạt chất mang có đường kính nằm trong khoảng từ 20 đến 1000 μm , tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 50 đến 500 μm , nhưng cụ thể là nằm trong khoảng từ 20 đến 250 μm . Đường kính của về cơ bản tất cả hạt chất mang (theo khối lượng) thích hợp là nhỏ hơn 355 μm . Điều này tạo ra đặc tính dòng chảy và tuần hoàn tốt và phóng thích cải thiện các hạt hoạt tính trong đường không khí để làm tăng sự lắng đọng của các hạt hoạt tính trong phổi dưới.

Đã biết rằng, trong toàn bộ bản mô tả, đường kính của các hạt được dùng để chỉ đường kính của các hạt xác định được một cách thích hợp bằng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer hoặc thiết bị nhiễu xạ bằng tia laze tương tự.

Thành phần hoạt tính bổ sung

Dược phẩm có thể bao gồm một hoặc nhiều hoạt chất khác nữa, ngoài glycopyrolat. Nhóm hoạt chất bổ sung được đặc biệt ưu tiên có thể bao gồm, hoạt chất được dụng mà đã biết là hữu ích để điều trị các rối loạn về đường hô hấp như chất chủ vận β_2 , steroid, chất kháng tác động kiểu cholin, chất ức chế phosphodiesteraza-4, chất chủ vận A_{2a} , chất ức chế IL-13 và chất phong bế canxi và các chất tương tự. Theo một phương án thực hiện, dược phẩm theo sáng chế không bao gồm formoterol.

Theo một khía cạnh khác nữa, glycopyrolat và chất chống kết dính được micron hóa cùng với ít nhất một (tốt hơn là một, hai hoặc ba) thành phần hoạt tính bổ sung để thu được hỗn hợp liều cố định. Tốt hơn là, hoạt chất bổ sung đó hoặc mỗi hoạt chất bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng viêm, chất làm giãn phế quản, chất kháng histamin, chất chống ngạt mũi và thuốc chống ho mà thích hợp để dùng bằng cách xông, ví dụ, để điều trị bệnh lý về đường hô hấp.

Chất chủ vận thụ thể β_2 -adrenalin thích hợp bao gồm albuterol (salbutamol), metaproterenol, terbutaline, salmeterol, fenoterol, indacaterol, procaterol, và cụ thể là formoterol, carmoterol, TA-2005, GSK159797 và các muối được dụng của chúng.

Theo một khía cạnh khác nữa, dược phẩm này chứa glycopyrolat và magie stearat được micron hóa đồng thời và điều hòa, tiếp đó là được bào chế với chất chủ vận thụ thể β_2 -adrenalin indacaterol maleat.

Theo một khía cạnh khác, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời và điều hòa kết hợp với chất chủ vận thụ thể β_2 -adrenalin indacaterol maleat để dùng đồng thời hoặc lần lượt để điều trị bệnh viêm hoặc bệnh tắc nghẽn đường thở, tùy ý trong đó dược phẩm riêng biệt bất kỳ, hoặc dược phẩm kết hợp bất kỳ, chứa ít nhất một chất mang dược dụng cụ thể.

Theo phương án khác nữa, thuốc bao gồm glycopyrolat và magie stearat được micron hóa đồng thời và được điều hòa đồng thời, và chất chủ vận thụ thể β_2 -adrenalin vilanterol trifenatat, để dùng đồng thời hoặc lần lượt để điều trị bệnh viêm hoặc bệnh tắc nghẽn đường thở, tùy ý trong đó dược phẩm riêng biệt bất kỳ, hoặc dược phẩm kết hợp bất kỳ, chứa ít nhất một chất mang dược dụng cụ thể.

Thuốc làm giãn phế quản có thể được dùng cùng với glycopyrolat bao gồm chất chống tác động kiểu cholin hoặc chất kháng thụ thể muscarin, đặc biệt là umeclidinium bromua, ipratropium bromua, oxitropium bromua, muối tiotropium, CHF 4226 (Chiesi) và SVT-40776.

Steroid có thể được dùng cùng với glycopyrolat bao gồm glucocorticosteroid như budesonide, beclamethasone, fluticasone, ciclesonide hoặc mometason.

Chất ức chế PDE4 có thể được dùng cùng với glycopyrolat bao gồm cilomilast (Ariflo® GlaxoSmithKline), Roflumilast (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), Arofylline (Almirall Prodesfarma), PD189659 / PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), VM554IUM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo) và GRC 3886 (Oglemilast, Glenmark).

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên, hoạt chất khác nữa bất kỳ là salmeterol, indacaterol hoặc mometason.

Hỗn hợp ba hoạt chất được ưu tiên bao gồm glycopyrolat, salmeterol và mometason; glycopyrolat, indacaterol và mometason; glycopyrolat salmeterol và ciclesonide; glycopyrolat, indacaterol và ciclesonide; glycopyrolat, salmeterol và axit 3-metyl-thiophen-2-carboxylic (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-clo-6-flo-11-hydroxy-17-metoxycarbonyl-10,13,16-trimetyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-đodeca-hydro-3H-xyclopenta[a]phenanthren-17-yl este; hoặc glycopyrolat, indacaterol và axit 3-metyl-thiophen-2-carboxylic (6S,9R,10S,11S,13S,16R,17R)-9-clo-6-flo-11-hydroxy-17-metoxycarbonyl-10,13,16-trimetyl-3-oxo-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-đodeca-hydro-3H-xyclopenta [a] phenanthren-17-yl este.

Theo một phương án thực hiện được ưu tiên, thuốc này chứa glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời, mà được điều hòa, và sau đó kết hợp với fluticasone furoate và vilanterol trifenatat, và hỗn hợp này được sử dụng để điều trị bệnh viêm hoặc bệnh tắc nghẽn đường thở, tùy ý để dùng đồng thời hoặc lần lượt.

Đóng gói

Glycopyrolat được điều hòa có thể được nạp vào viên nang. Các viên nang này có thể được bào chế cùng hypromelozơ (còn gọi là hydroxypropyl methyl xenlulozơ, HPMC) hoặc các xenlulozơ khác hoặc các dẫn xuất của xenlulozơ dưới dạng chất dẻo mà không phụ thuộc vào độ ẩm. Lượng ẩm của các viên nang như vậy thích hợp là 10% hoặc nhỏ hơn, như nhỏ hơn 10%, hoặc thậm chí nhỏ hơn 5% hoặc 3%, và điều này giúp các viên nang như vậy thích hợp hơn để sử dụng với glycopyrolat.

Đã biết viên nang gelatin chứa trong khoảng từ 10 đến 15% nước và điều này giúp cung cấp một nguồn nước đủ để gây ra sự mất ổn định về độ ẩm. Các viên nang gelatin cũng có thể được tạo ra bằng cách sử dụng một hoặc nhiều chất dẻo ngoài nước, như PEG, glyxerol, sorbitol, propyleneglycol hoặc các polyme và co-polyme tương tự khác, do đó cho phép giảm độ ẩm xuống dưới 10% hoặc thậm chí dưới 5% hoặc 3%, và các viên nang như vậy được ưu tiên để sử dụng trong sáng chế.

Theo cách khác, viên nang để sử dụng với dược phẩm theo sáng chế có thể được làm từ chất dẻo hoặc chất dẻo nhiệt tổng hợp (polyetylen hoặc polycarbonat hoặc chất dẻo liên quan) chứa lượng ẩm giảm dưới 10%, hoặc thậm chí nhỏ hơn 5% hoặc 3%. Viên nang khác nữa có lượng ẩm giảm được làm từ tinh bột hoặc dẫn xuất của tinh bột hoặc chitosan.

Theo một phương pháp khác nữa để giải quyết vấn đề hấp phụ độ ẩm bằng dược phẩm chứa glycopyrolat dạng bột khô, thiết bị xông có thể được sử dụng, bao gồm dụng cụ để bảo vệ chế phẩm tránh được độ ẩm, ví dụ, cất giữ trong vỉ gói kín, ví dụ, vỉ gói dạng giấy kim loại, với phần gắn kín thích hợp để ngăn ngừa hoặc làm giảm sự xâm nhập của hơi nước. Tốt hơn là, đồ chứa để chứa bột (viên nang hoặc vỉ) được cất trữ trong vỉ gói kín như vỉ gói dạng giấy kim loại, với phần gắn thích hợp để ngăn ngừa hoặc giảm sự xâm nhập của hơi nước.

Thiết bị xông thích hợp để phân phối dược phẩm chứa glycopyrolat dạng xông bao gồm, ví dụ, thiết bị Breezhaler (Novartis), Turbuhaler (AstraZeneca), GyroHaler[®] (Vectura), Diskus, Evohaler, Accuhaler hoặc Ellipta (GSK), hoặc Easi-Breathe[®], Autohaler[®] hoặc Genuair (Teva).

Do đó, theo một phương án ưu tiên hơn nữa của sáng chế, dược phẩm dạng bột khô chứa glycopyrolat được nghiền đồng thời, tiếp theo là được điều hòa được cất giữ trong bao gói được làm từ chất liệu mà có lượng ẩm nhỏ hơn 10%, tốt hơn là nhỏ hơn 5% và tốt hơn nữa là nhỏ hơn 3%.

Theo phương án thực hiện khác, dược phẩm dạng bột khô được phân tán từ thiết bị xông bột khô đa liều trong đó bột được cất giữ trong ngăn chứa thay vì các liều đóng gói riêng biệt. Theo phương án thực hiện như vậy, thiết bị này cần tạo ra sự bảo vệ tránh khỏi độ ẩm cao so với dụng cụ chứa thông thường. Ví dụ, thiết bị này cần bao gồm một hoặc nhiều dấu hiệu sau: ngăn chứa kín (ví dụ, bao gồm đệm gắn kín để gắn kín ngăn chứa), vật liệu dẻo có tính thấm độ ẩm rất thấp (để tạo ra vách của ngăn chứa), và chất hút ẩm.

Đặc tính sol khí của bột

Tốt hơn là, PPF(MD) của dược phẩm dạng bột khô theo sáng chế ít nhất là 30%, ít nhất là 40%, ít nhất là 50%, ít nhất là 60%, ít nhất là 70% hoặc ít

nhất là 80%, thích hợp khi được đo bằng cách sử dụng thiết bị xông bột khô Monohaler được sử dụng ở 60 L/phút trong NGI (Copley Scientific).

Liều thoát ra (Emitted Dose - ED) của glycopyrolat trong được phẩm dạng bột khô theo sáng chế luôn nằm trong khoảng từ 30 đến 60 μg , nằm trong khoảng từ 33 đến 56 μg , nằm trong khoảng từ 36 đến 53 μg , nằm trong khoảng từ 39 đến 50 μg , nằm trong khoảng từ 42 đến 46 μg hoặc tốt hơn là nằm trong khoảng từ 43 đến 45 μg khi được đo bằng cách sử dụng thiết bị xông bột khô Monohaler được sử dụng ở 60 L/phút trong NGI (Copley Scientific).

Liều hạt mịn (Fine Particle Dose - FPD) của glycopyrolat trong được phẩm dạng bột khô theo sáng chế luôn luôn ít nhất là 9 μg ít nhất là 10 μg , ít nhất là 11 μg , ít nhất là 12 μg , hoặc tốt hơn là ít nhất là 13 μg khi được đo bằng cách sử dụng thiết bị xông bột khô Monohaler được sử dụng ở 60 L/phút trong NGI (Copley Scientific).

Các thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả có các nghĩa sau:

Glycopyrolat

Glycopyrolat được dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ hỗn hợp bất kỳ chứa, hoặc có khả năng tạo ra trong cơ thể, cation glycopyrolat. Thuật ngữ này bao gồm muối glycopyroni, dự định để bao gồm dạng muối bất kỳ hoặc ion trái dấu của glycopyroni, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glycopyroni bromua, glycopyroni clorua, hoặc glycopyroni iodua, cũng như chất đồng phân lập thể bất kỳ và tất cả các chất đồng phân lập thể đã tách và hỗn hợp hoặc chất đồng phân lập thể của chúng. Dẫn xuất của muối glycopyroni cũng bao gồm. Ion trái dấu thích hợp là các ion trái dấu được dùng bao gồm, ví dụ, florua, clorua, bromua, iodua, nitrat, sulfat, phosphat, format, axetat, trifloaxetat, propionat, butyrat, lactat, xitrat, tartrat, malat, maleat, succinat, benzoat, p-clobenzoat, điphenyl-axetat hoặc triphenylaxetat, o-hydroxy-benzoat, p-hydroxybenzoat, 1-hydroxynaphtalen-2-carboxylat, 3-hydroxynaphtalen-2-carboxylat, metansulfonat và benzen-sulfonat.

Glycopyroni bromua có hai tâm lập thể và do đó có bốn dạng đồng phân, cụ thể là (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- và (3S,2'S)-3-[(xyclopentyl-hydroxyphenylaxetyl)oxy]-1,1-đimetylpyrrolidini bromua. Sáng chế embraces

bằng cách sử dụng một hoặc nhiều dạng đồng phân trong số các dạng đồng phân này, cụ thể là chất đồng phân 3S,2'R, chất đồng phân 3R,2'R hoặc chất đồng phân 2S,3'R, do đó bao gồm một chất đồng phân đối hình, hỗn hợp của chất đồng phân không đối quang, hoặc raxemat, cụ thể là (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(xyclopentyl-hydroxy-phenylaxetyl)oxy]-1,1-dimethylpyrrolidini bromua. Theo một phương án thực hiện, glycopyrolat không phải là R,R-glycopyrolat.

Liều định lượng

“Liều định lượng” hoặc “MD” (Metered dose) của dược phẩm dạng bột khô như được dùng trong bản mô tả này là tổng khối lượng của hoạt chất có mặt trong dạng định liều được trình bày trong thiết bị xông được đề cập. Ví dụ, MD có thể là khối lượng của muối glycopyroni có mặt trong viên nang cho thiết bị xông bột khô cụ thể, hoặc trong vỉ kim loại để dùng trong thiết bị xông bột khô cụ thể. Liều định lượng cũng dùng để chỉ Liều định danh (Nominal Dose).

Liều thoát ra

“Liều thoát ra” hoặc “ED” như được dùng trong bản mô tả này là tổng khối lượng của hoạt chất được thoát ra từ thiết bị sau khi khởi động. Nó không bao gồm chất liệu để bên trong hoặc trên bề mặt của thiết bị. ED được đo bằng cách thu gom tổng khối lượng thoát ra từ thiết bị trong một thiết bị thường được gọi là thiết bị lấy mẫu đồng nhất liều lượng (Dose Uniformity Sampling Apparatus - DUSA), và phục hồi việc đo này bằng thử nghiệm hóa học thẩm ướt định lượng hợp lệ.

Liều hạt mịn

“Liều hạt mịn” hoặc “FPD” (Fine particle dose) như được dùng trong bản mô tả này là tổng khối lượng của hoạt chất mà được thoát ra từ thiết bị sau khi khởi động mà có mặt ở cỡ hạt khí động nhỏ hơn so với giới hạn xác định. Giới hạn này thường được tính là 5 µm nếu không nói rõ là một giới hạn thay thế, như 1 µm hoặc 3 µm, v.v. FPD được đo bằng cách sử dụng bộ khuếch đại hoặc bộ va chạm, như bộ va chạm hai giai đoạn (TSI), bộ va chạm nhiều giai đoạn (MSLI), bộ khuếch đại Andersen Cascade Impactor (Andersen Cascade Impactor - ACI) hoặc NGI. Mỗi bộ khuếch đại hoặc bộ va chạm có điểm cắt

thu gom cỡ hạt khí động xác định trước cho mỗi giai đoạn. Giá trị FPD này thu được bằng cách giải thích sự phục hồi của hoạt chất theo từng giai đoạn được định lượng bằng thử nghiệm hóa học thẩm ướt định lượng hợp lệ ở nơi việc cắt ở giai đoạn đơn giản được sử dụng để xác định FPD hoặc sự suy diễn toán học phức tạp hơn của sự lắng đọng từng giai đoạn được sử dụng.

Hạt mịn phần (Fine Particle Fraction)

“Hạt mịn phần (Fine Particle Fraction)” hoặc “FPF” như được dùng trong bản mô tả này thường được xác định bằng FPD chia cho ED và được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm. Trong bản mô tả này, FPF của ED được gọi là FPF (ED) và được tính bằng $FPF (ED) = (FPD/ED) \times 100\%$. Hạt mịn phần cũng có thể được xác định bằng FPD chia cho MD và được biểu diễn dưới dạng tỷ lệ phần trăm, FPF của MD được gọi là FPF (MD), và được tính bằng $FPF (MD) = (FPD/MD) \times 100\%$. Các giá trị FPF được nêu cụ thể trong bản mô tả này được hiểu là thu được bằng cách thử nghiệm 25 mg bột trong viên nang HPMC có kích cỡ 3 được phân phối từ thiết bị xông bột khô Monohaler được thử nghiệm bằng cách sử dụng NGI đặt ở 90 L/phút trong 2,67 giây, để đạt được mức giảm áp suất 4 kPa trên ống nghe.

Điều kiện môi trường

"Điều kiện môi trường" được sử dụng trong bản mô tả này được xác định là $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ và 40-50% độ ẩm tương đối. Thuật ngữ "nhiệt độ môi trường" và "độ ẩm môi trường" được sử dụng trong bản mô tả này được xác định lần lượt là $22^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ và 40-50% độ ẩm tương đối.

Cần hiểu rằng các phương án đặc biệt được đề cập trong bản mô tả này được thể hiện bằng cách minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế. Các dấu hiệu chính của sáng chế có thể được sử dụng trong các phương án khác nhau mà không tách rời khỏi phạm vi của sáng chế. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng hoặc có thể xác định bằng cách sử dụng không nhiều hơn nghiên cứu thông thường, các dạng tương đương với các quy trình cụ thể được đề cập trong bản mô tả này. Các dạng tương đương này được coi là nằm trong phạm vi của sáng chế và được bao hàm trong yêu cầu bảo hộ. Tất cả các công bố và đơn patent được đề cập trong bản

mô tả này cho thấy trình độ của những người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật mà sáng chế liên quan. Tất cả các công bố và đơn patent được đưa vào bản mô tả này bằng cách viện dẫn ở mức độ tương tự như thể từng công bố và đơn patent được chỉ ra cụ thể và riêng biệt được kết hợp bằng cách tham khảo. Việc sử dụng từ "một" khi sử dụng kết hợp với thuật ngữ "bao gồm" trong yêu cầu bảo hộ và/hoặc bản mô tả có thể có nghĩa là "một", nhưng nó cũng phù hợp với nghĩa "một hoặc nhiều hơn", "ít nhất một" và "một hoặc nhiều hơn một". Việc sử dụng thuật ngữ "hoặc" trong yêu cầu bảo hộ được sử dụng để chỉ "và/hoặc" trừ khi được chỉ ra rõ ràng để chỉ đề cập đến các lựa chọn thay thế hoặc các lựa chọn thay thế này là loại trừ lẫn nhau, mặc dù phần mô tả hỗ trợ việc xác định rằng chỉ đề cập đến các lựa chọn thay thế và "và/hoặc". Trong toàn bộ bản mô tả, thuật ngữ "khoảng" được sử dụng để chỉ giá trị bao gồm biến thiên vốn có của lỗi đối với phép đo, phương pháp được sử dụng để xác định giá trị này, hoặc biến thiên tồn tại giữa các đối tượng nghiên cứu.

Như được sử dụng trong bản mô tả và yêu cầu bảo hộ, các từ "bao gồm" (và dạng bất kỳ của bao gồm như "bao gồm"), "có" (và dạng bất kỳ của có như "có"), "gồm" (và dạng bất kỳ của gồm như "gồm") hoặc "chứa" (và dạng bất kỳ của chứa như "chứa") đều có tính mở hoặc có kết mở và không loại trừ các yếu tố hoặc các bước của phương pháp bổ sung, chưa được đề cập đến.

Thuật ngữ "hoặc tổ hợp của chúng" được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ tất cả các dạng hoán vị và dạng kết hợp của các mục được liệt kê trước thuật ngữ. Ví dụ, "A, B, C, hoặc tổ hợp của chúng" bao gồm ít nhất một trong số các: A, B, C, AB, AC, BC, hoặc ABC, và nếu thứ tự là quan trọng trong ngữ cảnh cụ thể thì cũng bao gồm BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC, hoặc CAB. Tiếp tục với ví dụ này, rõ ràng là bao gồm các tổ hợp chứa các nhóm lặp lại của một hoặc nhiều mục hoặc thuật ngữ như BB, AAA, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, v.v. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng thông thường không có giới hạn về số lượng nhóm hoặc thuật ngữ trong tổ hợp bất kỳ, trừ khi có quy định rõ trong bản mô tả.

Tất cả các dược phẩm và/hoặc các phương pháp được đề cập và yêu cầu bảo hộ trong đơn này có thể được thực hiện và được thực hiện mà không cần thử nghiệm có cân nhắc đến bản mô tả. Mặc dù các dược phẩm và phương pháp theo sáng chế này đã được mô tả dưới dạng các phương án được ưu tiên, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các biến thể có thể được áp dụng cho các dược phẩm và/hoặc phương pháp và trong các bước hoặc theo trình tự các bước của phương pháp được đề cập trong bản mô tả này mà không tách khỏi khái niệm, nội dung và phạm vi của sáng chế. Tất cả các dạng thay thế và cải biến tương tự là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này được coi là nằm trong nội dung, phạm vi và khái niệm của sáng chế như được xác định trong yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Mặc dù các phương án nhất định của sáng chế được mô tả chi tiết trên đây, phạm vi của sáng chế không được xem là bị giới hạn ở phần mô tả, và các cải biến có thể được thực hiện mà không tách khỏi nội dung của sáng chế như được chứng minh bởi các ví dụ và yêu cầu bảo hộ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các phương án thực hiện chọn lọc theo sáng chế sẽ được giải thích dựa vào các ví dụ. Từ phần mô tả, người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ hiểu rằng các phần mô tả về các phương án thực hiện dưới đây chỉ nhằm minh họa và không nhằm giới hạn phạm vi của sáng chế như được xác định trong phần yêu cầu bảo hộ kèm theo và các dạng tương đương của chúng.

Các ví dụ dưới đây minh họa phương thức các hạt thuốc đã micron hóa có thể được điều hòa, để làm giảm chất liệu bề mặt không phải tinh thể có mặt.

Dược phẩm kiểm chứng 0 (chỉ có glycopyrolat)

Phân bố cỡ hạt đối với glycopyrolat chưa được micron hóa được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer (Thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000, bằng cách sử dụng phương pháp phân tán khô Aero S ở 4 Bar) và được phát hiện là $D_{10} = 11,3\mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0\mu\text{m}$, $D_{90} = 281\mu\text{m}$ (xem Fig. 1).

25 g mẫu từ cùng mẻ glycopyrolat chưa được micron hóa được bổ sung vào đầu nạp bột của thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào

= 5 ba, Áp suất nghiền = 3 ba, tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút) bằng cách sử dụng không khí có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối và glycopyrolat nghiền phun được thu hồi từ túi lọc với kích cỡ lỗ 0,2 μ m. Phân bố cỡ hạt cho glycopyrolat mới được micron hóa được xác định như nêu trên và được phát hiện là $D_{10} = 0,315\mu\text{m}$, $D_{50} = 2,05\mu\text{m}$, $D_{90} = 5,81\mu\text{m}$ (xem Fig. 2) với phần tích tụ dưới 5 μ m là 85,75%.

Glycopyrolat mới micron hóa được rút ra dưới dạng khối bột chắc và khối bột này được cho tiếp xúc với nhiệt độ 40°C ở 75% độ ẩm tương đối trong 1 giờ trên khay nhờ đó ngăn không cho môi trường điều hòa chạm vào các hạt bên trong trong khối bột này. Phân bố cỡ hạt đối với glycopyrolat mới micron hóa được xác định như nêu trên và được phát hiện là $D_{10} = 88,4\mu\text{m}$, $D_{50} = 389\mu\text{m}$, $D_{90} = 963\mu\text{m}$ (xem Fig. 3) với phần tích tụ dưới 5 μ m là 1,44%.

Dược phẩm 1 (Chỉ có glycopyrolat; 25°C ở 60% độ ẩm tương đối) và dược phẩm 2 (Glycopyrolat và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng); 25°C ở 60% độ ẩm tương đối)

Glycopyrolat chưa được micron hóa 25 g ($D_{10} = 11,3\mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0\mu\text{m}$, $D_{90} = 281\mu\text{m}$) (xem Fig. 1) được bổ sung vào đầu nạp bột của thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba ($5 \cdot 10^{+2}$ kPa), Áp suất nghiền = 3 ba ($3 \cdot 10^{+2}$ kPa), tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút) bằng cách sử dụng không khí có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối và glycopyrolat nghiền phun được thu hồi từ túi lọc với kích cỡ lỗ 0,2 μ m. Dược phẩm 2 được tạo ra như nêu trên đối với dược phẩm 1 nhưng thay vì sử dụng glycopyrolat và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng) được trộn sơ bộ trong cốc thủy tinh bằng cách sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi micron hóa đồng thời.

Phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 1 ($D_{10} = 0,283\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,66\mu\text{m}$, $D_{90} = 5,40\mu\text{m}$) và dược phẩm 2 ($D_{10} = 0,270\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,41\mu\text{m}$, $D_{90} = 3,66\mu\text{m}$) được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer (Thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000, bằng cách sử dụng phương pháp phân tán khô Aero S ở 4 ba ($4 \cdot 10^{+2}$ kPa)). Các kết quả này được báo cáo lần lượt trong các Fig. 4 và 8 và Bảng 1 dưới đây.

Sự có mặt của chất liệu vô định hình cho glycopyrolat nghiền hoặc nghiền đồng thời ($t=0$) được xác định bằng DVS và được báo cáo trong Fig. 27 (được phẩm 1) và Fig. 29 (được phẩm 2).

Buồng ổn định (Vindon Scientific, 5600S, Số sê-ri 16743) được chuẩn bị và được làm cân bằng ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối. Khi đã micron hóa, glycopyrolat được đưa ngay vào xử lý sau micron hóa bằng cách đảm bảo các hạt được tiếp xúc đồng đều với các điều kiện này. Mức độ ẩm được theo dõi về thời gian cân bằng và quá trình điều hòa bằng cách dùng một thẻ điện tử nhỏ đặt trong buồng ổn định.

Glycopyrolat nghiền (được phẩm 1) và glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời (được phẩm 2) được điều hòa bằng cách cho tiếp xúc với 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 71 giờ, với các mẫu được lấy ra ở các khoảng cách thời gian được chỉ ra trong Bảng 2 và đặt trong lọ kín để phân tích ở 72 giờ sau khi nghiền. Trong quá trình điều hòa, lớp bột được dịch chuyển thường xuyên bằng cách cời bằng bay kim loại.

Phân bố cỡ hạt cho các mẫu được điều hòa được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer (như nêu trên) và được thể hiện trong các Fig. 5, 6, 7, 9, 10 và 11, và trong các Bảng 1 và 2 dưới đây.

Sự có mặt của chất liệu vô định hình đối với glycopyrolat được điều hòa hoặc glycopyrolat được nghiền đồng thời ($t=49$ giờ) được xác định bằng DVS, được thể hiện trong các Fig. 28 và 30.

Dược phẩm 3 (Chỉ có glycopyrolat; 50°C ở 50% độ ẩm tương đối) và dược phẩm 4 (Glycopyrolat và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng); 50°C ở 50% độ ẩm tương đối)

Glycopyrolat chưa được micron hóa 15 g ($D_{10} = 11,3\mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0\mu\text{m}$, $D_{90} = 281\mu\text{m}$) được bổ sung vào đầu nạp bột của thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba, Áp suất nghiền = 3 ba, tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút) bằng cách sử dụng không khí có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối và glycopyrolat nghiền phun được thu hồi từ túi lọc với kích cỡ lỗ $0,2\mu\text{m}$. Dược phẩm 4 được tạo ra như nêu trên đối với dược phẩm 3 nhưng thay vì sử dụng glycopyrolat và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng)

được trộn sơ bộ trong cốc thủy tinh bằng cách sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi micron hóa đồng thời.

Phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 3 ($D_{10} = 0,283\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,75\mu\text{m}$, $D_{90} = 7,41\mu\text{m}$) Dược phẩm 4 ($D_{10} = 0,266\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,22\mu\text{m}$, $D_{90} = 3,07\mu\text{m}$) được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer (như nêu trên) và được thể hiện trong các Fig. 17 và 19, và trong Bảng 1 dưới đây.

Buồng ổn định được chuẩn bị và được làm cân bằng ở 50°C ở 50% độ ẩm tương đối. Khi đã micron hóa, glycopyrolat hoặc glycopyrolat được nghiền đồng thời được đưa ngay (< 5 phút) vào xử lý sau micron hóa bằng cách đảm bảo các hạt được tiếp xúc đồng đều với các điều kiện này. Mức độ ẩm được theo dõi về thời gian cân bằng và quá trình điều hòa như nêu trên.

Từng glycopyrolat nghiền (dược phẩm 3) và glycopyrolat được nghiền đồng thời (dược phẩm 4) từng được điều hòa bằng cách cho tiếp xúc với 50°C ở 50% độ ẩm tương đối trong ít nhất 49 giờ. Lốp bột được dịch chuyển thường xuyên bằng cách cời bằng bay kim loại. Sau 49 giờ, các mẫu glycopyrolat được điều hòa và glycopyrolat được nghiền đồng thời được thu hồi để phân tích.

Phân bố cỡ hạt ($t=49$ giờ) được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer như nêu trên ($D_{10} = 1,94\mu\text{m}$, $D_{50} = 16,5\mu\text{m}$, $D_{90} = 327\mu\text{m}$ đối với dược phẩm 3 và $D_{10} = 0,437\mu\text{m}$, $D_{50} = 3,74\mu\text{m}$, $D_{90} = 269\mu\text{m}$ đối với dược phẩm 4) và được thể hiện trong các Fig. 18 và 20, và Bảng 1 dưới đây.

Sự có mặt của chất liệu vô định hình đối với glycopyrolat được nghiền đồng thời đã điều hòa ($t=49$ giờ) được xác định bằng DVS, được thể hiện trong Fig. 31.

Dược phẩm 5 (Chỉ có glycopyrolat; 6°C ở 86% độ ẩm tương đối) và dược phẩm 6 (Glycopyrolat và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng); 6°C ở 86% độ ẩm tương đối)

Glycopyrolat chưa được micron hóa 15 g ($D_{10} = 11,3\mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0\mu\text{m}$, $D_{90} = 281\mu\text{m}$) được bổ sung vào đầu nạp bột của thiết bị nghiền phun dạng xoay ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba, Áp suất nghiền = 3 ba, tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút) bằng cách sử dụng không khí có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối và glycopyrolat nghiền phun được thu hồi từ túi lọc với kích cỡ

lỗ $0,2\mu\text{m}$. Dược phẩm 6 được tạo ra như nêu trên đối với dược phẩm 5 nhưng thay vì sử dụng glycopyrolat và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng) được trộn sơ bộ trong cốc thủy tinh bằng cách sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi micron hóa đồng thời.

Phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 5 (được thông báo là $D_{10} = 96,7\mu\text{m}$, $D_{50} = 569\mu\text{m}$, $D_{90} = 1580\mu\text{m}$) và dược phẩm 6 ($D_{10} = 0,276\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,52\mu\text{m}$, $D_{90} = 3,97\mu\text{m}$) đối với glycopyrolat nghiền ($t=0$) được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer như nêu trên và được thể hiện trong các Fig. 21 và 23, và Bảng 1 dưới đây.

Tủ lạnh được chuẩn bị và được làm cân bằng ở 6°C ở 86% độ ẩm tương đối. Khi đã micron hóa, glycopyrolat hoặc glycopyrolat được nghiền đồng thời được đưa ngay (< 5 phút) vào xử lý sau micron hóa bằng cách đảm bảo các hạt được tiếp xúc đồng đều với các điều kiện này. Mức độ ẩm được theo dõi về thời gian cân bằng và quá trình điều hòa như nêu trên.

Glycopyrolat được nghiền và glycopyrolat được nghiền đồng thời được điều hòa bằng cách cho tiếp xúc với 6°C ở 86% độ ẩm tương đối trong 49 giờ. Lớp bột được dịch chuyển thường xuyên bằng cách cời bằng bay kim loại. Sau 49 giờ, các mẫu glycopyrolat được điều hòa được thu hồi để phân tích.

Phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm 5 (được thông báo là $D_{10} = 0,410\mu\text{m}$, $D_{50} = 3,03\mu\text{m}$, $D_{90} = 253\mu\text{m}$) và dược phẩm 6 (được thông báo là $D_{10} = 0,314\mu\text{m}$, $D_{50} = 2,01\mu\text{m}$, $D_{90} = 70,8\mu\text{m}$) đối với glycopyrolat được điều hòa ($t=49$ giờ) được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer như nêu trên và được thể hiện trong Fig. 22 (dược phẩm 5), Fig. 24 (dược phẩm 6) và Bảng 1 dưới đây.

Sự có mặt của chất liệu vô định hình cho glycopyrolat được điều hòa ($t=49$ giờ) được xác định bằng DVS và được thể hiện trong các Fig. 32 và 33 đối với lần lượt dược phẩm 5 và 6.

Dược phẩm 7 (Glycopyrolat và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng); 24°C ở 45% độ ẩm tương đối)

15 g glycopyrolat chưa được micron hóa ($D_{10} = 11,3\mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0\mu\text{m}$, $D_{90} = 281\mu\text{m}$) được trộn sơ bộ với magie stearat trong cốc thủy tinh bằng cách

sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi micron hóa trong thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba, Áp suất nghiền = 3 ba, tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút) bằng cách sử dụng không khí có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối và glycopyrolat được nghiền đồng thời được thu hồi từ túi lọc với kích cỡ lỗ 0,2 μ m.

Glycopyrolat được nghiền đồng thời được điều hòa bằng cách cho tiếp xúc với điều kiện môi trường của phòng thí nghiệm (24°C $\pm$ 3°C ở 45% độ ẩm tương đối $\pm$ 5% độ ẩm tương đối trong 72 giờ bằng cách đổ bột đã micron hóa từ máy nghiền phun vào khay bằng thép không gỉ. Lớp bột không được lắc trong toàn bộ khoảng thời gian này. Sau 72 giờ, mẫu glycopyrolat được thu hồi.

Phân bố cỡ hạt (được thông báo là $D_{10} = 0,272\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,53\mu\text{m}$, $D_{90} = 3,96\mu\text{m}$) đối với glycopyrolat được điều hòa được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer như nêu trên và được thể hiện trong Fig. 25 và Bảng 1 dưới đây.

Sự có mặt của chất liệu vô định hình đối với glycopyrolat được nghiền đồng thời đã điều hòa được xác định bằng DVS và được thể hiện trong Fig. 34 dưới đây.

Dược phẩm 8 (Glycopyrolat và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng); 24°C ở 45% độ ẩm tương đối; lọ thủy tinh mở)

25 g glycopyrolat chưa được micron hóa ($D_{10} = 11,3\mu\text{m}$, $D_{50} = 98,0\mu\text{m}$, $D_{90} = 281\mu\text{m}$) được trộn sơ bộ với magie stearat trong cốc thủy tinh bằng cách sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi micron hóa trong thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba ($5 \cdot 10^{+2}$ kPa), Áp suất nghiền = 3 ba ($3 \cdot 10^{+2}$ kPa), tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút) bằng cách sử dụng không khí có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối và glycopyrolat được nghiền đồng thời được thu hồi từ túi lọc với kích cỡ lỗ 0,2 μ m.

Phân bố cỡ hạt (được thông báo là $D_{10} = 0,270\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,41\mu\text{m}$, $D_{90} = 3,66\mu\text{m}$) đối với glycopyrolat được nghiền đồng thời ($t=0$) được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer như nêu trên và được thể hiện trong Fig. 8 và Bảng 1 dưới đây.

Mẫu glycopyrolat được nghiền đồng thời (xấp xỉ 5g) được điều hòa bằng cách cho tiếp xúc với điều kiện môi trường của phòng thí nghiệm ($24^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ ở 45% độ ẩm tương đối $\pm 5\%$ độ ẩm tương đối) trong 144 giờ trong lọ thủy tinh không được đậy kín. Lốp bột không được lắc trong toàn bộ khoảng thời gian này. Sau 144 giờ, mẫu glycopyrolat được nghiền đồng thời đã điều hòa được thu hồi.

Phân bố cỡ hạt (được thông báo là $D_{10} = 0,289\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,70\mu\text{m}$, $D_{90} = 8,73\mu\text{m}$) đối với glycopyrolat được nghiền đồng thời đã điều hòa được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer như nêu trên và được thể hiện trong Fig. 26 và Bảng 1 dưới đây.

Sự có mặt của chất liệu vô định hình đối với $t=0$ và mẫu glycopyrolat được nghiền đồng thời đã điều hòa được xác định bằng DVS và được thể hiện lần lượt trong các Fig. 35 và 36.

Dược phẩm 9 (Glycopyrolat được micron hóa đồng thời và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng) sau đó được trộn ngay với lactoza và sau đó được đo về tính chất FPF)

Để minh họa sự cải tiến của dược phẩm 10 theo sáng chế, dược phẩm kiểm chứng sau có thể được tạo ra như sau:

25 g glycopyrolat chưa được micron hóa được trộn sơ bộ với magie stearat (95:5) trong cốc thủy tinh bằng cách sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi micron hóa trong thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba ($5 \cdot 10^2$ kPa), áp suất nghiền = 3 ba ($3 \cdot 10^2$ kPa), tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút) bằng cách sử dụng không khí có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối và glycopyrolat được nghiền đồng thời được thu hồi từ túi lọc với kích cỡ lỗ $0,2\mu\text{m}$.

Hạt chất mang lactoza Lactohale® 100 (49,85g) được trộn ngay với glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời (0,15g) bằng cách sử dụng Diosna (250 mL) ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 10 phút để thu được bột khô dùng để hít.

Bột khô dạng ướt được nạp vào viên nang HPMC kích cỡ 3 trong lượng nhỏ 25 mg.

Dược phẩm 10 (Glycopyrolat được micron hóa đồng thời và magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng) sau đó được điều hòa ngay, được trộn ngay với lactoza và được đo về tính chất FPF)

Mẫu (20g) từ dược phẩm chứa glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời ($t=0$) thu được trong Ví dụ 9 (tức là dược phẩm trước khi hạt chất mang lactoza Lactohale® 100 được bổ sung) được đưa vào quá trình điều hòa.

Buồng ổn định (Vindon Scientific, 5600S, Số sê-ri 16743) được chuẩn bị và được làm cân bằng ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối. Khi đã micron hóa, mẫu glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được đưa ngay vào xử lý sau micron hóa bằng cách đảm bảo các hạt được cho tiếp xúc đồng đều với các điều kiện này. Mức độ ẩm được theo dõi về thời gian cân bằng và quá trình điều hòa bằng cách dùng một thẻ điện tử nhỏ đặt trong buồng ổn định.

Glycopyrolat được nghiền đồng thời được điều hòa bằng cách cho tiếp xúc với 25°C ở 60% độ ẩm tương đối. Mẫu (0,15g) chứa glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời này trải qua quá trình điều hòa được loại bỏ sau 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 3 giờ, 4 giờ, 5 giờ, 24 giờ và 48 giờ và trộn với hạt chất mang lactoza Lactohale® 100 (49,85g) μ m) bằng cách sử dụng Diosna (250 mL) ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 10 phút để thu được bột khô dùng để hít.

Bột khô dạng ướt được nạp vào viên nang HPMC kích cỡ 3 trong lượng nhỏ 25 mg.

Dược phẩm 11 (Glycopyrolat magie stearat được nghiền đồng thời (95:5 khối lượng/khối lượng) sau đó được điều hòa ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trên khay bằng thép (không lắ) trong 1 giờ sau đó được trộn ngay lactoza)

Để minh họa sự cải tiến của dược phẩm theo sáng chế, dược phẩm kiểm chứng sau có thể được tạo ra bằng cách sử dụng một phương pháp nghiền khác như sau:

25 g glycopyrolat chưa được micron hóa được trộn sơ bộ với magie stearat (95:5) trong cốc thủy tinh bằng cách sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi nghiền đồng thời bằng thiết bị nghiền dao (tốc độ rô-to = 1500

vòng/phút, thời gian = 10 phút) và glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được thu hồi từ buồng nghiền đồng thời.

Buồng ổn định (Vindon Scientific, 5600S, Số sê-ri 16743) được chuẩn bị và được làm cân bằng ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối. Glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được đưa ngay vào xử lý sau nghiền bằng cách đảm bảo các hạt được cho tiếp xúc đồng đều với các điều kiện này. Mức độ ẩm được theo dõi về thời gian cân bằng và quá trình điều hòa bằng cách dùng một thẻ điện tử nhỏ đặt trong buồng ổn định.

Lớp bột không được lắc.

Glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được điều hòa bằng cách cho tiếp xúc với 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 5 phút đến ít nhất 49 giờ, và đặt trong lọ kín để phân tích ở 72 giờ sau khi nghiền.

Dược phẩm 12 (Glycopyrolat được micron hóa đồng thời magie stearat (95:5 khối lượng/khối lượng) sau đó cất giữ trong điều kiện môi trường khử nước 25°C ở 0% độ ẩm tương đối (không lắc) sau đó được trộn ngay lactoza)

25 g glycopyrolat chưa được micron hóa được trộn sơ bộ với magie stearat trong cốc thủy tinh bằng cách sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi micron hóa trong thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba ($5 \cdot 10^{+2}$ kPa), Áp suất nghiền = 3 ba ($3 \cdot 10^{+2}$ kPa), tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút) bằng cách sử dụng không khí có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối và glycopyrolat được nghiền đồng thời được thu hồi từ túi lọc với kích cỡ lỗ 0,2µm.

Khi đã micron hóa, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời được đưa ngay vào xử lý sau micron hóa mà bao gồm việc đặt bột trên khay trong buồng kín chứa chất hút ẩm phospho pentoxit với lượng dư. Glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời và phospho pentoxit không được gom lại. Buồng kín này là ở 25°C với 0-5% độ ẩm tương đối trong khi vẫn đảm bảo các hạt được cho tiếp xúc đồng đều với các điều kiện này về thời gian xử lý này. Mức độ ẩm được theo dõi về thời gian cân bằng buồng và quy trình xử lý bằng cách dùng một thẻ điện tử nhỏ đặt trong buồng ổn định.

Lớp bột không được lắc.

Thử nghiệm kiểm chứng: Dược phẩm 12a

Hạt chất mang lactoza Lactohale® 100 (49,85g) được trộn ngay với mẫu glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời đã xử lý (0,15g) bằng cách sử dụng Diosna (250 mL) ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 10 phút để thu được bột khô dùng để hít.

Bột khô dạng ướt được nạp vào viên nang HPMC kích cỡ 3 trong lượng nhỏ 25 mg.

Dược phẩm 12b

Khi mẫu chứa glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời đã xử lý (khử nước) được lấy ra cho dược phẩm 12a, glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời đã xử lý còn lại (dược phẩm 12b) được đưa vào điều hòa.

Buồng ổn định (Vindon Scientific, 5600S, Số sê-ri 16743) được chuẩn bị và được làm cân bằng ở 25°C ở 60% độ ẩm tương đối. Mức độ ẩm được theo dõi về thời gian cân bằng và quá trình điều hòa bằng cách dùng một thẻ điện tử nhỏ đặt trong buồng ổn định.

Glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời đã xử lý (khử nước) (dược phẩm 12b) được điều hòa bằng cách cho tiếp xúc với 25°C ở 60% độ ẩm tương đối trong 71 giờ, với các mẫu được lấy ra ở các khoảng thời gian đều đặn và các mẫu này được đặt trong lọ kín để phân tích ở 72 giờ từ khi bắt đầu quá trình điều hòa. Trong quá trình điều hòa, lớp bột được loại bỏ đều đặn bằng cách cời lớp bột bằng bay kim loại.

Hạt chất mang lactoza Lactohale® 100 (49,85g) được trộn ngay với các mẫu chứa glycopyrolat được điều hòa và magie stearat được nghiền đồng thời (0,15g) bằng cách sử dụng Diosna (250 mL) ở tốc độ 1000 vòng/phút trong 10 phút để thu được bột khô dùng để hít.

Bột khô dạng ướt được nạp vào viên nang HPMC kích cỡ 3 trong lượng nhỏ 25 mg.

Dữ liệu tóm tắt (Bắt đầu với PSD)

Bảng 1: Phân bố cỡ hạt (µm)

D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀	Thế tích
-----------------	-----------------	-----------------	----------

	(μm)	(μm)	(μm)	< 5 μm (%)
Dược phẩm 1 (t= 0 giờ)	0,283	1,66	5,40	88,56
Dược phẩm 1 (t= 49 giờ)*	0,410	3,10	475	64,33
Dược phẩm 2 (t= 0 giờ)	0,270	1,41	3,66	95,63
Dược phẩm 2 (t= 49 giờ)*	0,308	1,87	69,6	82,35
Dược phẩm 3 (t= 0 giờ)	0,283	1,75	7,41	84,53
Dược phẩm 3 (t= 49 giờ)	1,940	16,5	327	32,77
Dược phẩm 4 (t= 0 giờ)	0,266	1,22	3,07	98,45
Dược phẩm 4 (t= 49 giờ)	0,437	3,74	269	54,44
Dược phẩm 5 (t= 0 giờ)	96,7	569	1580	5,26
Dược phẩm 5 (t= 49 giờ)	0,410	3,03	253	64,27
Dược phẩm 6 (t= 0 giờ)	0,276	1,52	3,97	94,88
Dược phẩm 6 (t= 49 giờ)	0,314	2,01	70,8	81,08
Dược phẩm 7 (t= 0 giờ)	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện	Không được thực hiện
Dược phẩm 7 (t= 72 giờ)*	0,272	1,53	3,96	94,81
Dược phẩm 8 (t= 0 giờ)	0,270	1,41	3,66	95,63
Dược phẩm 8 (t= 144 giờ)	0,289	1,70	8,73	86,94
* = Phân tích ở 72 giờ từ nghiên phun/nghiên đồng thời.				

Bảng 2: Phân bố cỡ hạt (μm) đối với dược phẩm 1 và dược phẩm 2 trong khoảng thời gian điều hòa từ 5 phút đến 4260 phút (71 giờ)

Thời gian (Phút/Giờ)	Dược phẩm 1				Dược phẩm 2			
	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)	Biên độ (tỷ số giữa hiệu số của D ₉₀ -	D ₁₀ (μm)	D ₅₀ (μm)	D ₉₀ (μm)	Biên độ (tỷ số giữa hiệu số của D ₉₀ -

				D ₁₀ và D ₅₀)				D ₁₀ và D ₅₀)
5	0,602	4,38	791	180,5	1,05	186	1230	6,6
10	0,468	3,61	659	182,4	0,601	42,7	859	20,1
15	0,415	3,14	493	156,9	0,437	3,42	662	193,4
20	0,392	2,9	394	135,7	0,643	51,6	859	16,6
30	0,404	3,05	480	157,2	0,501	4,82	847	175,6
45	0,409	3,14	530	168,7	0,471	3,98	731	183,6
60 (1)	0,405	3,06	507	165,6	0,341	2,23	345	154,6
90 (1,5)	0,410	3,11	500	160,6	0,292	1,73	20,2	11,5
120 (2)	0,413	3,18	536	168,4	0,315	2,00	104	51,8
150 (2,5)	0,416	3,20	529	165,2	0,294	1,71	44,2	25,7
180 (3)	0,410	3,13	502	160,3	0,291	1,68	46,7	27,6
240 (4)	0,396	2,98	422	141,5	0,299	1,72	148	85,9
300 (5)	0,404	3,05	451	147,7	0,279	1,52	3,70	2,3
360 (6)	0,402	3,06	451	147,3	0,28	1,59	4,16	2,4
1440 (24)	0,421	3,22	515	159,8	0,286	1,65	5,11	2,9
1560 (26)	0,415	3,16	495	156,5	0,298	1,77	63,8	35,9
1680 (28)	0,429	3,29	568	172,5	0,33	2,03	349	171,8
1800 (30)	0,432	3,33	568	170,4	0,305	1,79	28,1	15,5
2940 (49)	0,410	3,10	475	153,1	0,308	1,87	69,6	37,1
3120 (52)	0,424	3,26	552	169,2	0,289	1,68	5,73	3,2
4260 (71)	0,415	3,16	497	157,1	0,295	1,7	5,17	2,9

Thảo luận: Dược phẩm 0 - 8

Glycopyrolat mới micron hóa là dùng để hít được (xem Fig. 2 và Fig. 4) nhưng có một lượng đáng kể chất liệu vô định hình (xem Fig. 27) mà dẫn đến việc kết tụ glycopyrolat không dùng để hít nếu không được điều hòa (xem Fig. 3). Để chứng minh hiện tượng này, dược phẩm 0 được nghiền phun và sau đó được hút ra dưới dạng khối bột chắc. Khối glycopyrolat đã micron hóa không được điều hòa mà thay vì khối nén được cho tiếp xúc với nhiệt độ 40°C ở 75% độ ẩm tương đối trong 1 giờ trên khay. Sự sắp xếp vật lý của bột dưới dạng khối ngăn ngừa việc điều hòa của các hạt đã micron hóa bên trong giữ lại độ

ẩm nội tại trong khối glycopyrolat đã micron hóa để gây ra tái kết tinh và kết tụ nhanh như được thể hiện bởi PSD là $D_{10} = 88,4\mu\text{m}$, $D_{50} = 389\mu\text{m}$ và $D_{90} = 963\mu\text{m}$. Phân bố cỡ hạt ban đầu ($t=0$) của glycopyrolat mới micron hóa có thể tích đáng kể của các hạt dưới $5\mu\text{m}$ (xem Dược phẩm 1, 3 và 5). Ngược lại, dược phẩm được nghiền đồng thời theo sáng chế có phân bố cỡ hạt ban đầu đồng đều hơn ($t=0$) (xem Dược phẩm 2, 4, 6 và 8). Việc phân bố cỡ hạt tốt hơn này đối với dược phẩm 2, 4, 6, 7 và 8 được giữ lại sau khi điều hòa mà bao gồm bước cho glycopyrolat và magie stearat đã được nghiền đồng thời này tiếp xúc với độ ẩm ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 88°C trong thời gian ít nhất 60 phút.

Dược phẩm 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 và 8 được bào chế bằng cách sử dụng các thông số điều hòa khác nhau và tất cả đều chứa lượng lớn glycopyrolat dùng để hít ($> 30\%$ theo thể tích của dược phẩm là nhỏ hơn $5\mu\text{m}$). Các thông số điều hòa bao gồm nhiệt độ nằm trong khoảng từ 6°C đến 50°C và độ ẩm nằm trong khoảng từ 50% đến 86% độ ẩm tương đối. Dược phẩm 2, 4, 6, 7 và 8 theo sáng chế có kết quả tốt hơn so với dược phẩm 1, 3 và 5.

Các đường D_{90} , D_{50} và D_{10} đối với dược phẩm 1 và 2 cung cấp chi tiết hơn về sản phẩm tốt hơn thu được khi glycopyrolat được nghiền đồng thời được điều hòa bằng cách cho glycopyrolat và chất chống kết dính được nghiền đồng thời tiếp xúc với độ ẩm ở nhiệt độ là 25°C và độ ẩm tương đối là 60% độ ẩm tương đối trong thời gian ít nhất 60 phút. Fig. 12 cho thấy rằng dược phẩm 1 (chỉ có glycopyrolat) bắt đầu với D_{90} cao là $791\mu\text{m}$ nhưng giá trị này giảm nhanh chóng đến $394\mu\text{m}$ sau 20 phút điều hòa và D_{90} duy trì trong khoảng này trong thời gian điều hòa còn lại. Ngược lại, dược phẩm 2 (glycopyrolat và magie stearat được nghiền đồng thời) bắt đầu với D_{90} cao hơn là $1230\mu\text{m}$ chỉ giảm đến $859\mu\text{m}$ sau 20 phút và duy trì giá trị nêu trên của dược phẩm 1 cho đến 60 phút điều hòa. Từ kết quả này các tác giả sáng chế kết luận rằng dược phẩm 1 đạt được trị số D_{90} ổn định nhanh hơn nhiều so với dược phẩm 2. Nếu không bị giới hạn bởi lý thuyết, đã cho rằng magie stearat làm chậm quá trình điều hòa như được chứng minh trong Fig. 12. Bất ngờ là, tuy nhiên D_{90} đối với dược phẩm 2 tiếp tục giảm tốt dưới trị số D_{90} của dược phẩm 1 đạt được D_{90} chỉ

là 4% của D_{90} của dược phẩm 1 sau 90 phút. D_{90} đối với dược phẩm 2 tiếp tục duy trì nhỏ hơn đáng kể trị số D_{90} của dược phẩm 1 trong quá trình điều hòa còn lại. Các hạt đã điều hòa là tinh thể và ổn định về vật lý; do đó D_{90} cho dược phẩm 1 và 2 sau khi được điều hòa sẽ tiếp tục khác biệt.

Tương tự, các trị số D_{90} và D_{10} đối với dược phẩm 2 cũng tốt hơn so với dược phẩm 1 sau 60 phút điều hòa; các đường này không bao giờ cắt ngang nhau cho thấy rằng có thể phân biệt được giữa “sản phẩm đã nghiền và điều hòa” và “sản phẩm đã nghiền đồng thời và điều hòa” dựa vào sự phân bố cỡ hạt (xem các Fig.13, 14, 15 và 16).

Mẫu $T=0$ mà được lấy ra từ dược phẩm 5 để phân tích có phân tích tụ ban đầu dưới $5\mu\text{m}$ chỉ có 5,26% và là nhỏ hơn nhiều so với các dược phẩm kiểm chứng khác, dược phẩm 1 và 3. Thời gian được kéo dài trước khi mẫu này được phân tích để hoàn thành việc tích tụ, nhờ đó minh họa yêu cầu về kỹ thuật được vận dụng khi xử lý glycopyrolat (xem Fig. 21).

Phương pháp được sử dụng để tạo ra Dược phẩm 7 và 8 chứng minh cho thấy việc nghiền đồng thời với magie tạo ra tính linh hoạt hơn cho quá trình điều hòa để không cần phải khuấy hoặc đảo trộn dược phẩm trong quá trình điều hòa (xem Fig. 25 và Fig. 26).

Biên độ (tỷ số giữa hiệu số của $D_{90}-D_{10}$ và D_{50}) đối với dược phẩm 2 thường tốt hơn đối với Dược phẩm 1 nhưng tính toán biên độ (tỷ số giữa hiệu số của $D_{90}-D_{10}$ và D_{50}) bị ảnh hưởng bởi các trị số D_{90} cao không cân xứng. Bảng 2 thể hiện rõ rằng sản phẩm đã nghiền đồng thời và điều hòa có thể giữ được giá trị biên độ (tỷ số giữa hiệu số của $D_{90}-D_{10}$ và D_{50}) nhỏ hơn 50 trước khi trộn với hạt chất mang.

Ngoài dữ liệu về cỡ hạt, phân tích DVS được thực hiện trên nhiều mẫu glycopyrolat, cả trực tiếp sau khi nghiền và sau khi điều hòa. Các đường DVS này chứng minh cho thấy ngay sau khi nghiền glycopyrolat đã micron hóa là không ổn định về mặt vật lý, sự hấp thu và độ ẩm hấp thu, mặc dù chứa ban đầu phân bố cỡ hạt hữu dụng (xem các Fig. 4 và 27). Ngược lại, glycopyrolat micron hóa được điều hòa hấp thu độ ẩm lên bề mặt của nó theo cách có trật tự và dự đoán được (được thể hiện bởi đường cong liền nét) đáp ứng với các thay

đổi về độ ẩm có mặt trong buồng DVS (được thể hiện bởi đường chấm xiên) và giải phóng tương tự độ ẩm bề mặt này khi các điều này được giảm bớt (xem các Fig. 28, 30 và 32). Phân tích DVS cũng cho thấy rằng “sản phẩm đã nghiền đồng thời và điều hòa” trong khi chứa ban đầu một lượng đáng kể chất liệu vô định hình (xem các Fig. 29 và 35) cũng đạt được trạng thái ổn định về mặt vật lý (xem các Fig. 30, 31, 33, 34 và 36). Trong một số trường hợp, các đỉnh có thể vẫn có mặt trên đường DVS (đường liền nét) đối với chất liệu được điều hòa nhưng số lượng này ít hơn đối với vật liệu ban đầu, cho thấy mức giảm về chất liệu vô định hình do kết quả của quá trình điều hòa. Một dấu hiệu khác nữa đó là chất liệu vô định hình đã được giảm là chiều cao của các đỉnh. Chiều cao của đỉnh giảm tương ứng với mức thay đổi giảm về khối lượng trong suốt thời gian phân tích DVS nghĩa là độ ẩm ít hơn đã được hấp phụ bởi mẫu (xem Fig. 29 hoặc Fig. 35). Có thể thực hiện sự so sánh này vì các dược phẩm này có diện tích bề mặt tương tự.

Dược phẩm 13a-d

Bốn dược phẩm chứa glycopyrolat riêng biệt được tạo ra và phân tích như sau:

Phân tích cỡ hạt (Phân tích khô)

Phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm chứa glycopyrolat đã micron hóa được xác định bằng phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer (Thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000, bằng cách sử dụng phương pháp phân tán khô Aero S ở 4 Bar và tốc độ nạp liệu nằm trong khoảng từ 30-40%). Các đặc tính quang học được sử dụng bao gồm hệ số khúc xạ là 1,52 và hệ số hấp thụ là 1,0.

Phân tích cỡ hạt (Phân tích ướt)

Phân bố cỡ hạt đối với dược phẩm chứa glycopyrolat đã micron hóa được xác định bằng Thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000 bằng cách sử dụng bộ phân tán ướt Hydro MV như sau: bộ phân tán này được nạp iso-octan (2,2,4-trimethylpentan). Tốc độ bơm được cài đặt đến 3000 rpm. 10 mililit của lexithin 0,1% trong iso-octan được bổ sung vào xấp xỉ 10 mg dược phẩm chứa glycopyrolat đã micron hóa, việc phân tán sơ bộ này sau đó được

siêu âm trong 3 phút bằng cách sử dụng đầu dò cộng hưởng Sonopuls ở cường độ 50%. Các hạt đã phân tán được bổ sung vào bộ phân tán này để đạt đến mức che khuất là 5-15%. Các đặc tính quang học được sử dụng bao gồm hệ số khúc xạ là 1,52 và hệ số hấp thụ là 1,0 đối với glycopyrolat, và hệ số khúc xạ là 1,45 và hệ số hấp thụ là 1,0 đối với magie stearat và hệ số khúc xạ là 1,391 đối với iso-octan. Mỗi phép đo được thực hiện 6 lần.

Phương pháp hấp phụ hơi động

Lượng vô định hình đối với glycopyrolat đã micron hóa được đánh giá bằng DVS bằng cách sử dụng thiết bị tiên tiến SMS DVS mà đã được cài đặt đến nhiệt độ là 25°C. Độ ẩm được tăng từ 0-90% độ ẩm tương đối sau đó trở về 0% độ ẩm tương đối theo các bước 10% độ ẩm tương đối, các thay đổi giữa các bước được kích thích bởi sự thay đổi khối lượng là 0,0001 (%dm/dt).

Dược phẩm 13a (Khí nghiền khô) và 13b (Khí nghiền ẩm)

Glycopyrolat chưa được micron hóa (15 g, D10 = 20,6 μ m, D50 = 148,7 μ m, D90 = 409,7 μ m được xác định bằng phương pháp phân tích ướt sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000) được khuấy sơ bộ trong cốc thủy tinh bằng cách sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi micron hóa trong thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba, Áp suất nghiền = 3 ba, tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút). Dược phẩm 13a được tạo ra bằng cách dùng khí nghiền khô có độ ẩm < 20% độ ẩm tương đối (2,8-3,5% độ ẩm tương đối). Dược phẩm 13b được tạo ra bằng cách dùng khí nghiền ở độ ẩm tăng (31,6 - 36,2% độ ẩm tương đối). Độ ẩm được đo bằng dụng cụ đo độ ẩm cầm tay với đầu dò được đặt trong dòng khí thoát ra ở đầu ra của bình thu gom. Các mẫu glycopyrolat mới micron hóa được phân tích ngay bằng cách sử dụng DVS, phân tích cỡ hạt khô và ướt. Dược phẩm đã micron hóa sau đó được điều hòa ngay trong lọ nhỏ mở trong đó mỗi dược phẩm chứa glycopyrolat đã micron hóa được đưa vào các thông số điều hòa sau: 21,8°C, với không khí thông gió ở 43,2% độ ẩm tương đối đi qua lớp bột ở tốc độ nhỏ hơn 0,1 cm³/s với tỷ lệ thể tích giữa khí lưu thông và bột rời được đổ vào lớn hơn 1:1. Trong khi trải qua các thông số điều hòa này, các mẫu dược phẩm đã

micron hóa sau đó được phân tích bằng cách sử dụng phân tích cỡ hạt khô và ướt ở 10, 30, 45, 60, 90 và 120 phút sau khi nghiền.

Dược phẩm 13c (Khí nghiền ẩm và magie stearat) và 13d (Khí nghiền khô và magie stearat)

Glycopyrolat chưa được micron hóa (14,25 g, D10 = 20,6 μ m, D50 = 148,7 μ m, D90 = 409,7 μ m được xác định bằng phương pháp phân tích ướt sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000) được khuấy sơ bộ với magie stearat (0,75 g, D10 = 2,8 μ m, D50 = 8,8 μ m, D90 = 27,4 μ m được xác định bằng phương pháp phân tích ướt sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000) trong cốc thủy tinh bằng cách sử dụng bay kim loại trong 30 giây trước khi micron hóa trong thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba, Áp suất nghiền = 3 ba, tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút). Dược phẩm 13c được tạo ra bằng cách dùng khí nghiền ở độ ẩm tăng (32,4 - 37,1% độ ẩm tương đối). Dược phẩm 13d được tạo ra bằng cách dùng khí nghiền khô có độ ẩm < 20% độ ẩm tương đối (3,4-3,9%RH). Độ ẩm được đo bằng dụng cụ đo độ ẩm cầm tay với đầu dò được đặt trong dòng khí thoát ra ở đầu ra của bình thu gom. Các mẫu glycopyrolat mới được micron hóa đồng thời được phân tích ngay bằng cách sử dụng DVS, phân tích cỡ hạt khô và ướt. Dược phẩm đã micron hóa đồng thời sau đó được điều hòa ngay trong lọ nhỏ mở trong đó mỗi dược phẩm chứa glycopyrolat đã được micron hóa đồng thời được đưa vào các thông số điều hòa sau: 21,8°C, với không khí thông gió ở 43,2% độ ẩm tương đối đi qua lớp bột ở tốc độ nhỏ hơn 0,1 cm³/s với tỷ lệ thể tích giữa khí lưu thông và bột rời được đổ vào lớn hơn 1:1. Trong khi trải qua các thông số điều hòa này, các mẫu dược phẩm đã micron hóa sau đó được phân tích bằng cách sử dụng phân tích cỡ hạt khô và ướt ở 10, 30, 45, 60, 90 và 120 phút sau khi micron hóa đồng thời.

Kết quả: Dược phẩm 13a-d

Bảng 3: Phân bố cỡ hạt (μ m) đối với dược phẩm 13a sau khi phân tích ướt (cột bên tay trái) hoặc phân tích khô (cột bên tay phải) bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer.

Thời gian (phút)	D ₁₀	D ₅₀	D ₉₀
------------------	-----------------	-----------------	-----------------

0	0,81	1,11	2,05	250	3,9	1340
10	---	187	---	762	---	1860
30	1,18	141	3,47	610	74,9	1100
45	1,2	162	3,49	680	10,6	1500
60	1,18	104	3,38	563	7,88	1070
90	1,25	120	3,64	618	11,2	1300
120	1,22	91,3	3,45	610	8,82	1360

Bảng 4: Phân bố cỡ hạt (μm) đối với dược phẩm 13b sau khi phân tích ướt (cột bên tay trái) hoặc phân tích khô (cột bên tay phải) bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer.

Thời gian (phút)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
0	1,38	0,355	4,06	2,74	9,08	9,17
10	1,39	0,339	4,41	2,55	10,5	8,91
30	1,38	0,387	4,77	2,82	20,5	11,1
45	1,47	0,372	4,85	2,68	13,1	9,45
60	1,34	0,38	4,54	2,79	15,9	9,70
90	1,41	0,381	4,94	2,81	20,4	9,58
120	1,39	0,385	4,77	2,81	18,7	9,55

Bảng 5: Phân bố cỡ hạt (μm) đối với dược phẩm 13c sau khi phân tích ướt (cột bên tay trái) hoặc phân tích khô (cột bên tay phải) bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer.

Thời gian (phút)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
0	1,7	2,12	12,8	41,3	224	267
10	1,61	1,98	11,9	50,6	137	282
30	1,42	2,40	7,74	54,9	54,8	306
45	1,46	2,34	8,34	49,9	61,4	271
60	1,43	2,32	7,75	49,0	51,3	275
90	1,56	2,26	10,5	46,5	133	259
120	1,53	2,19	9,57	43,4	120	256

Bảng 6: Phân bố cỡ hạt (μm) đối với dược phẩm 13d sau khi phân tích ướt (cột bên tay trái) hoặc phân tích khô (cột bên tay phải) bằng cách sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer.

Thời gian (phút)	D ₁₀		D ₅₀		D ₉₀	
0	0,626	0,269	1,52	1,35	2,91	4,56
10	0,630	0,268	1,50	1,28	2,77	3,70
30	0,635	0,271	1,50	1,31	2,78	4,19
45	0,617	0,272	1,47	1,32	2,73	4,71
60	0,619	0,271	1,48	1,28	2,73	3,86
90	0,616	0,278	1,47	1,38	2,73	6,20
120	0,631	0,264	1,50	1,25	2,77	3,40

Thảo luận: Dược phẩm 13a-d

Khi được nghiền trong điều kiện khô, glycopyrolat mới được nghiền phun chứa lượng đáng kể của chất liệu vô định hình được xác nhận bởi dữ liệu DVS đối với dược phẩm 13a (Fig. 37). Chính sự có mặt của chất liệu vô định hình này trong độ ẩm mà nếu không được kiểm soát chính xác sẽ dẫn tới sự hình thành các khối lớn theo cách không thể dự đoán được (Fig. 41, xem Dược phẩm 13a). Trong trường hợp của dược phẩm 13a, ba mẫu riêng biệt được lấy ra từ bột đã nghiền phun và vận chuyển trong thời gian ngắn vào lọ nhỏ nắp nháy đậy kín để phân tích DVS, Wet PSD và Dry PSD. Trước tiên, phân tích DVS được bắt đầu, tiếp theo là phân tích PSD ướt và khô. Dược phẩm 13a phát triển lượng đáng kể của khối kết tụ lớn trong lọ nhỏ nắp nháy đậy kín trước khi phân tích PSD khô như được thể hiện bởi Các trị số D₉₀ và D₅₀ (lần lượt các Fig. 41 và 44). Phân tích PSD khô cũng chứng minh cho thấy Dược phẩm 13a có trị số D₁₀ tương đương với Dược phẩm 13b-d khác chứng minh cho thấy Dược phẩm 13a vẫn còn thành phần micron hóa (Fig. 47). Phân tích PSD ướt cho thấy rằng Dược phẩm 13a có giá trị PSD nhỏ trước khi và trong suốt quá trình điều hòa cho thấy rằng các kết tụ này là yếu về cấu trúc (các Fig. 50, 53 và 55). Các kết tụ rất kém duy trì trong suốt quá trình điều hòa với D₉₀ không

bao giờ hạ xuống dưới $1070\mu\text{m}$ (Fig. 41) đo được bằng phân tích cỡ hạt khô (Bảng 3).

Khi được nghiền trong điều kiện ẩm, dược phẩm chứa glycopyrolat mới được nghiền phun không chứa chất liệu vô định hình; do đó, theo WO1999054048, WO2000032165 và WO2000032313, điều kiện nghiền ẩm làm giảm sự hình thành chất liệu vô định hình trên bề mặt của glycopyrolat đã micron hóa. Đường DVS chứng minh cho thấy chất liệu vô định hình không có mặt trong glycopyrolat mới được micron hóa này ($t=0$) (xem Fig. 38). Không có chất liệu vô định hình này trên bề mặt của glycopyrolat đã micron hóa, các hạt không tạo ra các kết tụ lớn và vẫn đảm bảo thông khí (tức là D_{50} nhỏ hơn $5\mu\text{m}$, xem Bảng 4, Fig. 42, Fig. 45 và Fig. 48). Phân tích cỡ hạt khô và ướt đã cho thấy rằng dược phẩm chứa glycopyrolat mới được micron hóa này duy trì ổn định trong suốt quá trình điều hòa với D_{90} không bao giờ vượt quá $11,1\mu\text{m}$ (Bảng 4).

Tương tự, dược phẩm chứa glycopyrolat và magie stearat mới được nghiền đồng thời chứa chất liệu vô định hình tối thiểu khi được nghiền đồng thời trong điều kiện ẩm (dược phẩm 13c), như thấy rõ từ đường DVS (Fig. 39). Không có chất liệu vô định hình này trên bề mặt của glycopyrolat đã micron hóa, các hạt được micron hóa đồng thời không tạo ra các kết tụ lớn ($D_{90} > 1000\mu\text{m}$) không giống như dược phẩm 13a. Sự kết hợp của độ ẩm và magie stearat, tuy nhiên, làm giảm hiệu quả nghiền dẫn đến trị số D_{50} ban đầu là $12,8\mu\text{m}$ đối với dược phẩm 13c (xem Bảng 5, phân tích ướt) so với $2,05\mu\text{m}$, $4,06\mu\text{m}$ và $1,52\mu\text{m}$ (Phân tích ướt lần lượt đối với dược phẩm 13a, b và d).

Như kỳ vọng, dược phẩm chứa glycopyrolat và magie stearat mới được nghiền đồng thời chứa chất liệu vô định hình. Khi được nghiền đồng thời trong điều kiện khô, như thấy rõ từ đường DVS đối với dược phẩm 13d (Fig. 40). Tuy nhiên, bất ngờ là, phân tích cỡ hạt khô và ướt đã cho thấy rằng Dược phẩm 13d luôn có phân bố cỡ hạt tốt nhất như được thể hiện bởi D_{10} , D_{50} hoặc D_{90} qua tất cả các mốc thời gian khi được so sánh với dược phẩm kiểm chứng 13a-c và duy trì ổn định và không kết tụ trong suốt quá trình điều hòa với D_{90} không bao giờ cao hơn $6,2\mu\text{m}$ (xem Bảng 6).

Vì vậy, điều bất ngờ là, dược phẩm 13d trong đó chất liệu vô định hình có mặt sau khi nghiền, tạo ra phân bố cỡ hạt tốt hơn so với Dược phẩm 13c trong đó chất liệu vô định hình có mặt sau khi nghiền với lượng rất nhỏ.

Dược phẩm 14a-b

Glycopyrolat chưa được micron hóa, 50 g, ($D_{10} = 20,6\mu\text{m}$, $D_{50} = 148,7\mu\text{m}$, $D_{90} = 409,7\mu\text{m}$ được xác định bằng phương pháp phân tích ướt sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000) được trộn với magie stearat, 1,85g, ($D_{10} = 2,8\mu\text{m}$, $D_{50} = 8,8\mu\text{m}$, $D_{90} = 27,4\mu\text{m}$ được xác định bằng phương pháp phân tích ướt sử dụng thiết bị phân tích cỡ hạt Malvern Mastersizer 3000) trong thiết bị trộn Turbula® trong 5 giờ.

Mẫu chứa glycopyrolat và magie stearat đã trộn liên tục được micron hóa đồng thời bằng cách sử dụng thiết bị nghiền phun dạng xoáy ốc AS-50 (Áp suất đầu vào = 5 ba, Áp suất nghiền = 3 ba, tốc độ nạp trung bình = 2 g/phút) bằng cách sử dụng khí nghiền khô (3,5 – 3,8% độ ẩm tương đối) đo được bằng dụng cụ đo độ ẩm cầm tay với đầu dò được đặt trong dòng khí thoát ra ở đầu ra của bình thu gom. Các mẫu chứa glycopyrolat mới được micron hóa đồng thời được phân tích ngay bằng cách sử dụng DVS và phân tích cỡ hạt ướt ($D_{10} = 0,601\mu\text{m}$, $D_{50} = 1,42\mu\text{m}$, $D_{90} = 2,80\mu\text{m}$). Đường DVS (Fig. 57) chứng minh cho thấy một lượng đáng kể chất liệu vô định hình có mặt ban đầu trong glycopyrolat mới được micron hóa đồng thời này.

Thử nghiệm kiểm chứng: Dược phẩm 14a (Nghiền đồng thời bằng khí khô sau đó trộn với lactoza)

Mẫu glycopyrolat mới được micron hóa đồng thời và magie stearat sau đó được trộn ngay với LH200 lactoza (99,7% khối lượng/khối lượng của dược phẩm cuối) bằng cách sử dụng thiết bị trộn lực cắt cao TRV (1L) trong 10 phút ở tốc độ đầu cánh 8 m/giây. Dược phẩm thu được được nạp với lượng nhỏ 25 mg vào viên nang HPMC kích cỡ 3. Viên nang thu được được thử nghiệm về đặc tính sol khí (% FPF(ED)) bằng cách sử dụng NGI ở tốc độ dòng là 90 L/phút được bắn ra từ thiết bị xông Monohaler điện trở thấp, ngay lập tức, 24

giờ hoặc 1 tuần (168 giờ) sau khi tạo ra với $FPF(ED)_{< 5\mu m}$ và $FPF(ED)_{< 3\mu m}$ được tính toán ở các thời điểm này (lần lượt Fig. 58 và Fig. 59).

Dược phẩm 14b (Nghiền đồng thời bằng khí khô, sau đó điều hòa, sau đó trộn với lactoza)

Mẫu glycopyrolat mới được micron hóa đồng thời và magie stearat sau đó ngay lập tức được đưa vào bước điều hòa bằng cách sử dụng không khí thông gió ở 22,0°C/47,0% độ ẩm tương đối đi qua lớp bột ở tốc độ nhỏ hơn 0,1 cm³/s với tỷ lệ thể tích giữa khí lưu thông và bột rời được đổ vào lớn hơn 1:1 dưới dạng thông số điều hòa trong 1 giờ. Sau đó, nó được trộn với LH200 lactoza (99,7% khối lượng/khối lượng của dược phẩm cuối) và phân tích theo Ví dụ 14a (lần lượt Fig. 58 và Fig. 59).

Thảo luận: Dược phẩm 14a và 14b

Các Fig.58 và 59 cho thấy mức giảm FPF trong suốt 1 tuần ở cả hai dược phẩm, mà được cho là mức giảm của bột do sự giảm tĩnh. Thiết bị trộn năng lượng cao TRV là rất hiệu quả trong việc phá vỡ các kết tụ cứng; đặc biệt là hạt hoạt tính vô định hình kết dính với chất mang lactoza nhưng không tạo ra trạng thái tĩnh với dược phẩm mới được nghiền.

Dược phẩm được bào chế theo Ví dụ 14b có dữ liệu trung bình, khoảng dữ liệu và tốc độ làm giảm $FPF(ED)_{< 5\mu m}$ hoặc $FPF(ED)_{< 3\mu m}$ đều khác biệt và tốt hơn Ví dụ 14a sau 24 giờ và 1 tuần, chứng minh cho thấy có ích lợi khi điều hòa glycopyrolat đã được micron hóa đồng thời trước khi trộn với lactoza.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Phương pháp bào chế được phẩm dạng bột khô, phương pháp này bao gồm bước nghiền đồng thời glycopyrolat chưa được micron hóa và magie stearat bằng khí nghiền có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối để thu được các hạt composit đã được micron hóa, sau đó các hạt composit đã được micron hóa này được đưa vào bước điều hòa mà bao gồm bước cho các hạt composit đã được micron hóa này tiếp xúc với độ ẩm nằm trong khoảng từ 10% đến 95% độ ẩm tương đối ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 88°C trong thời gian ít nhất là 60 phút.
2. Phương pháp theo điểm 1, trong đó bước điều hòa được bắt đầu trong thời gian 30 phút sau khi kết thúc quá trình nghiền, trong thời gian 25 phút, trong thời gian 20 phút, trong thời gian 15 phút, tốt hơn là trong thời gian 10 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian 5 phút, tốt nhất là ngay sau khi kết thúc quá trình nghiền đồng thời glycopyrolat và magie stearat.
3. Phương pháp theo điểm 1 hoặc 2, trong đó magie stearat được nghiền đồng thời với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 25% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 2 đến 20% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 3 đến 15% (khối lượng/khối lượng), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 4 đến 10% (khối lượng/khối lượng) nhưng tốt nhất là nằm trong khoảng từ 5 đến 7,5% (khối lượng/khối lượng) magie stearat theo khối lượng của hỗn hợp nghiền đồng thời của glycopyrolat và magie stearat.
4. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó phương pháp này còn bao gồm việc đưa các hạt composit đã được micron hóa vào khí lưu thông có độ ẩm tương đối nằm trong khoảng từ 10% đến 95% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 30 đến 90% độ ẩm tương đối, nằm trong khoảng từ 45 đến 90% độ ẩm tương đối hoặc nằm trong khoảng từ 50 đến 88% độ ẩm tương đối hoặc tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 60 đến 87%, tốt hơn là trong đó môi trường này là không khí.

5. Phương pháp theo điểm 4, trong đó khí lưu thông đi qua lớp bột chứa các hạt composit đã được micron hóa ở tốc độ nhỏ hơn 100 cm³/giây, nhỏ hơn 10 cm³/giây, nhỏ hơn 5 cm³/giây, nhỏ hơn 2 cm³/giây, nhỏ hơn 1 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,8 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,6 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,4 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,2 cm³/giây, tốt hơn là nhỏ hơn 0,1 cm³/giây, tốt hơn nữa là khoảng 0,001 cm³/giây.
6. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó bước điều hòa bao gồm việc khuấy trộn bột, tùy ý trong đó việc khuấy trộn này là khuấy trộn bột gián đoạn.
7. Phương pháp theo điểm 6, trong đó việc khuấy trộn bột diễn ra trong thời gian 30 phút sau khi kết thúc quá trình nghiền, trong thời gian 25 phút, trong thời gian 20 phút, trong thời gian 15 phút, tốt hơn là trong thời gian 10 phút, tốt hơn nữa là trong thời gian 5 phút, tốt nhất là ngay sau khi kết thúc quá trình nghiền glycopyrolat và magie stearat.
8. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó được phẩm này còn chứa chất chủ vận thụ thể beta-2 adrenalin, tốt hơn là trong đó chất chủ vận thụ thể beta-2 adrenalin này là salbutamol, metaproterenol, terbutaline, salmeterol, fenoterol, procaterol, tốt hơn là formoterol, carmoterol và các muối được dụng của chúng, tốt hơn nữa là trong đó chất chủ vận thụ thể beta-2 adrenalin này là (R)-5-[2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]- 8-hydroxy-1H-quinolin-2-on maleat.
9. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó được phẩm này còn chứa indacaterol và mometason, tốt hơn là indacaterol maleat và mometason furoat.
10. Phương pháp bào chế được phẩm dạng bột khô, phương pháp này bao gồm bước nghiền đồng thời glycopyrolat chưa được micron hóa và magie stearat bằng khí nghiền có độ ẩm nhỏ hơn 20% độ ẩm tương đối để thu được các hạt composit đã được micron hóa, sau đó các hạt composit đã được micron hóa này được đưa

vào bước điều hòa bằng cách cho các hạt composit đã được micron hóa này tiếp xúc với độ ẩm nằm trong khoảng từ 10% đến 95% độ ẩm tương đối ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 5°C đến 88°C trong thời gian ít nhất là 10 phút.

11. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó các hạt composit đã được micron hóa được trộn với chất mang, tốt hơn là lactoza, tốt hơn nữa là lactoza khan, tốt hơn nữa là alpha-lactoza monohydrat, tùy ý sau bước điều hòa.

12. Phương pháp theo điểm 11, trong đó các hạt composit đã được micron hóa có mặt với lượng nhỏ hơn 5%, nhỏ hơn 4%, nhỏ hơn 3%, tốt hơn là nhỏ hơn 2%, tốt hơn là nhỏ hơn 1%, tốt hơn là nhỏ hơn 0,75%, tốt hơn là nhỏ hơn 0,5% theo khối lượng của dược phẩm.

13. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó bước điều hòa được thực hiện bằng cách phân bố các hạt composit đã được micron hóa trên bề mặt, tùy ý trong đó bước điều hòa này được thực hiện trên khay.

14. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó bước điều hòa bao gồm việc cho các hạt composit đã được micron hóa tiếp xúc với độ ẩm trong thời gian đủ để glycopyrolat vô định hình kết tinh lại sau khi nghiền đồng thời, như được xác định bằng phương pháp hấp phụ hơi động.

15. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó khi nghiền có độ ẩm tốt hơn là nhỏ hơn 15% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nhỏ hơn 10% độ ẩm tương đối, tốt hơn là nhỏ hơn 5% độ ẩm tương đối, tốt hơn nữa là nhỏ hơn 2,5% độ ẩm tương đối.

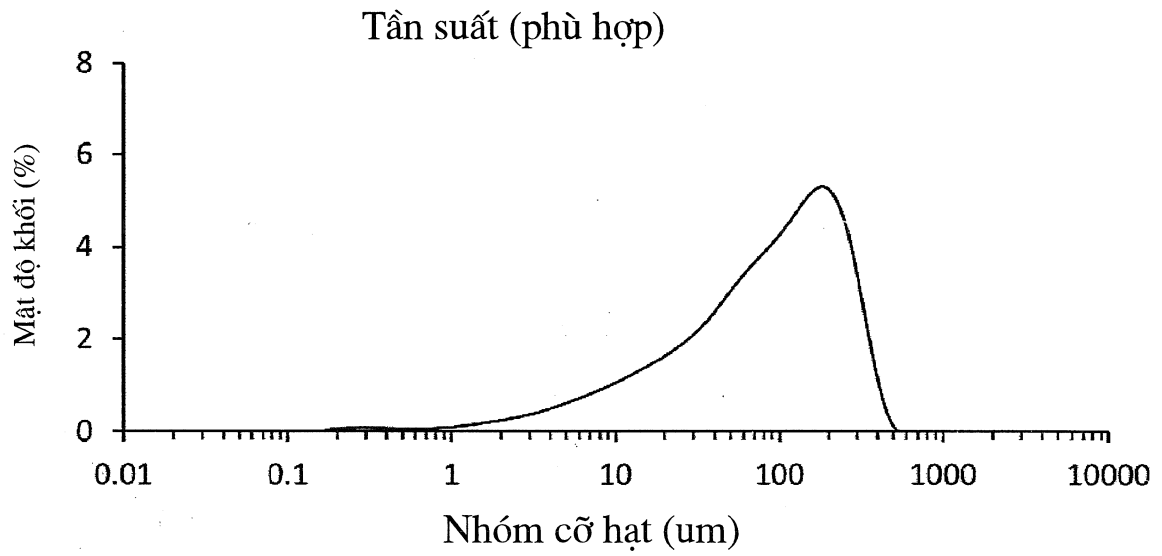


Fig.1

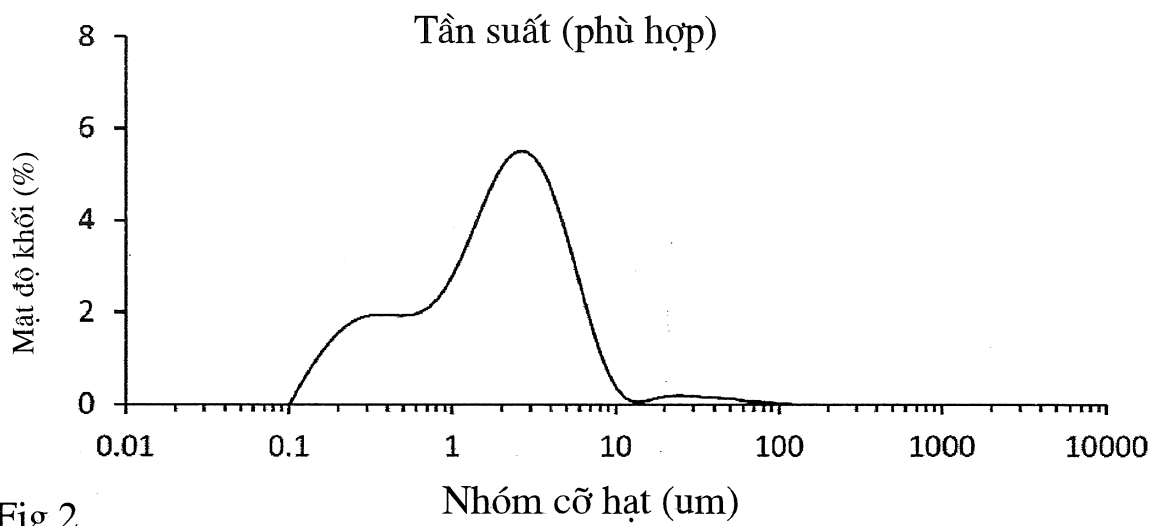


Fig.2

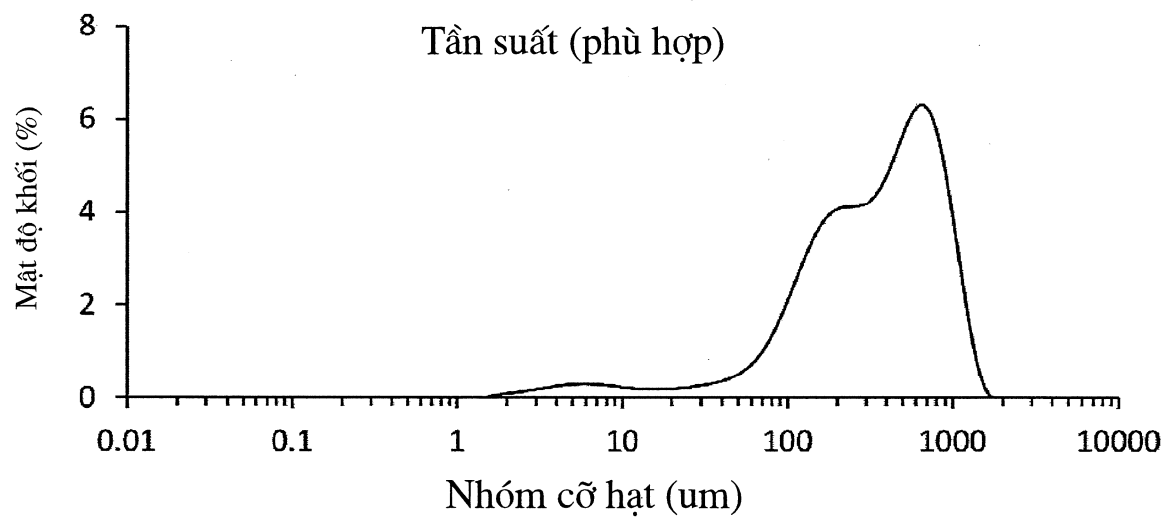


Fig.3

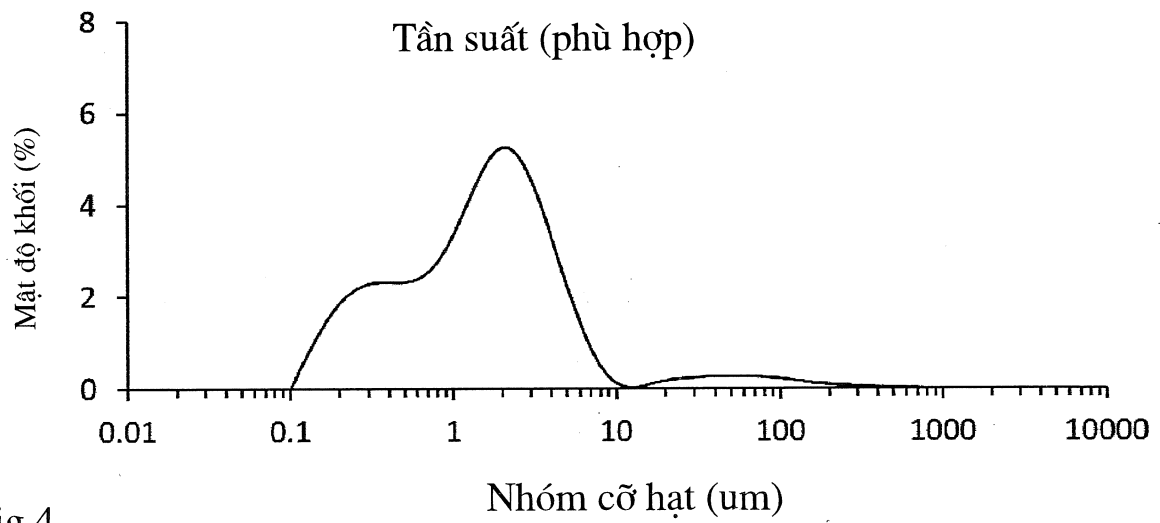


Fig.4

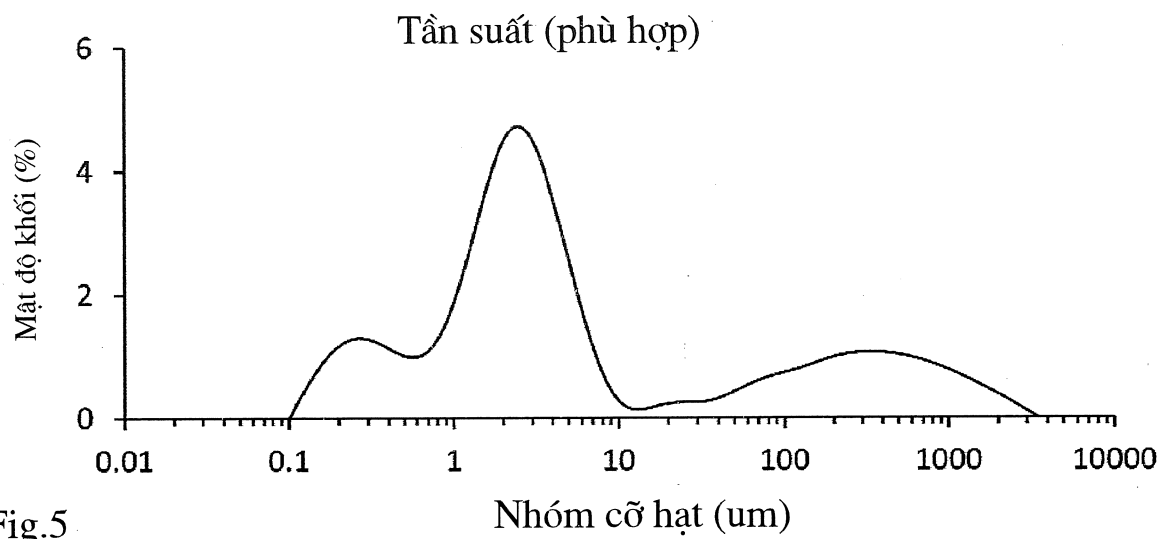


Fig.5

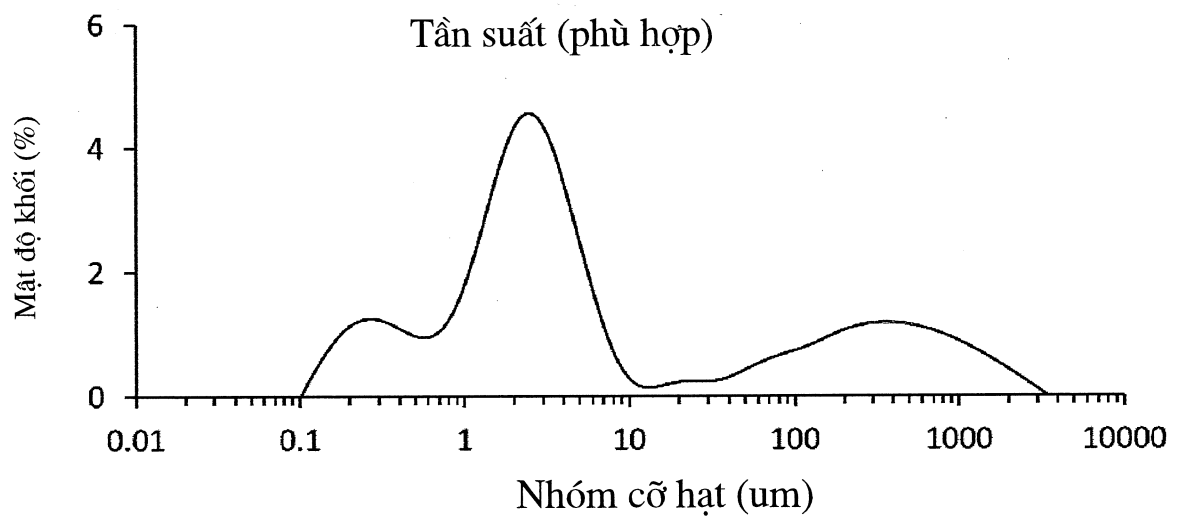


Fig.6

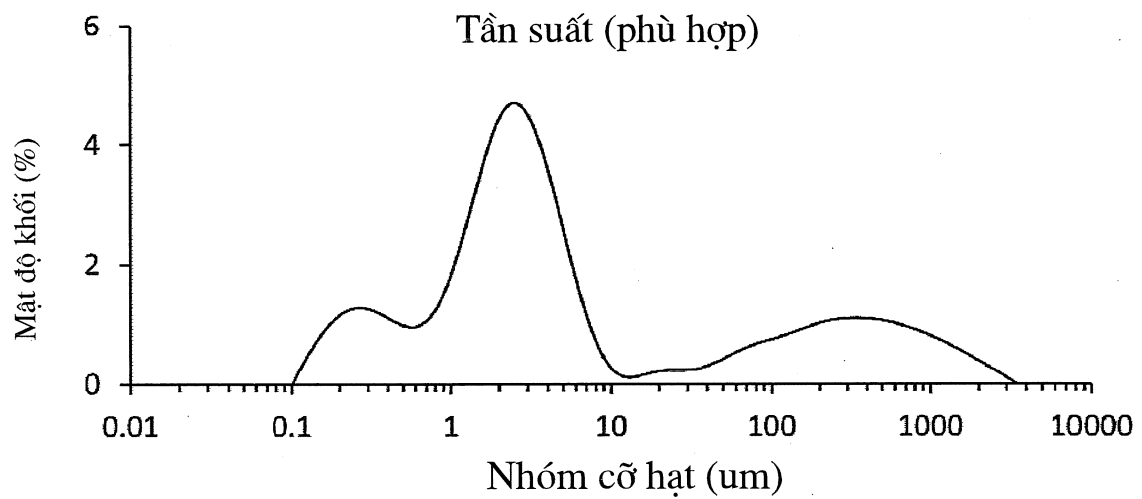


Fig.7

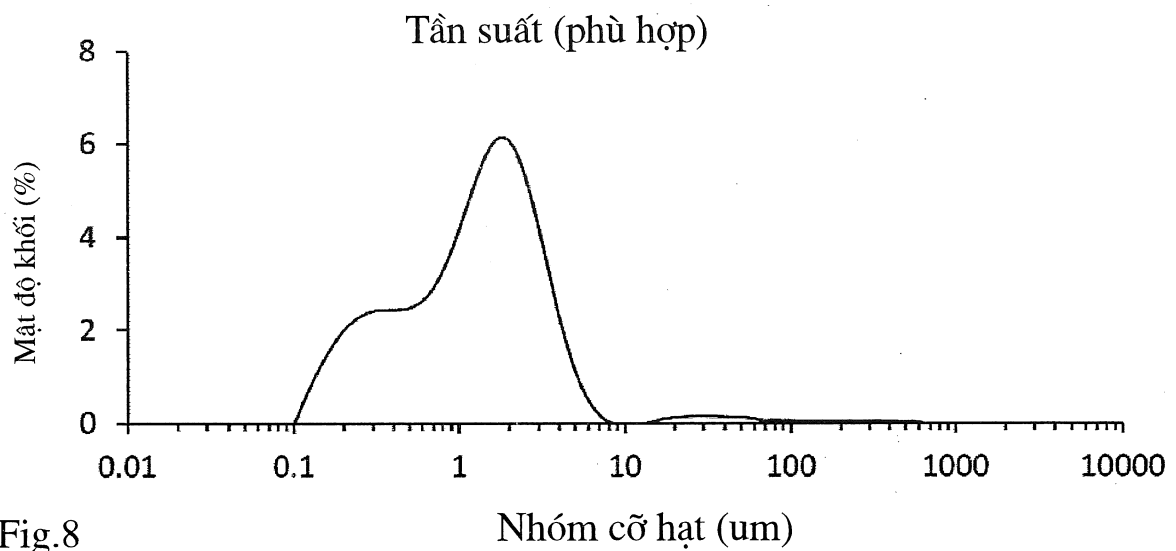


Fig.8

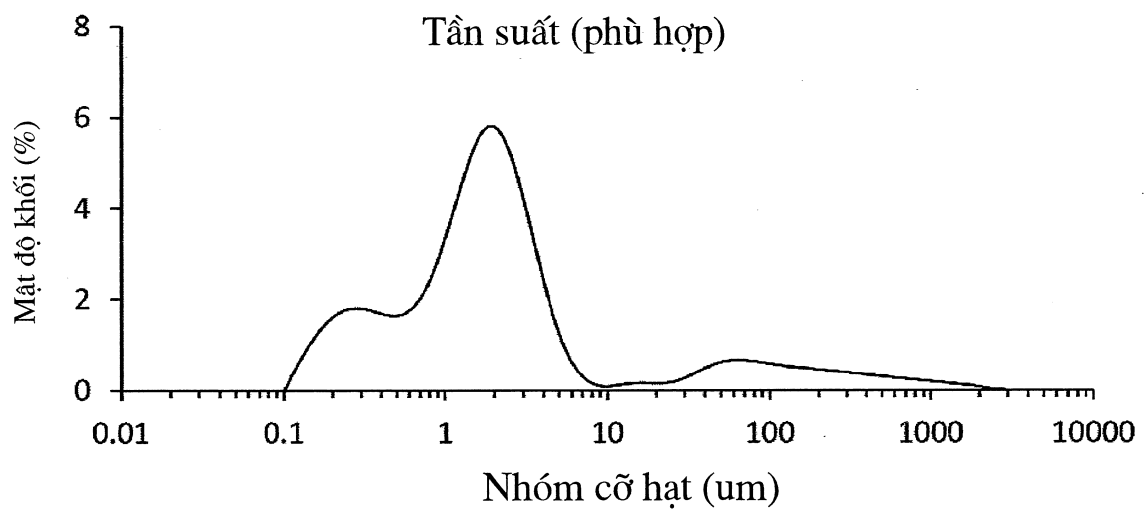


Fig.9

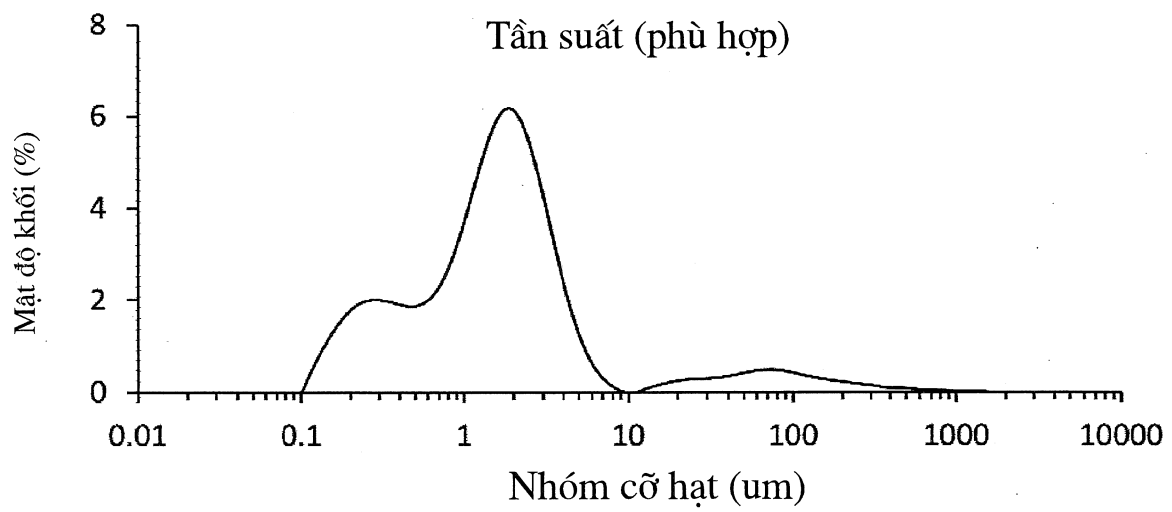


Fig.10

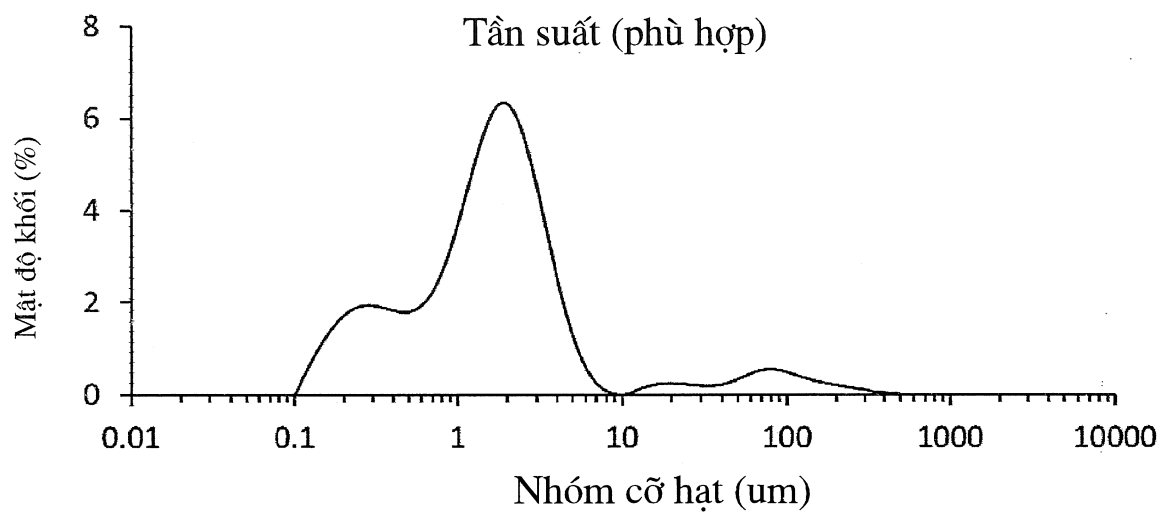


Fig.11

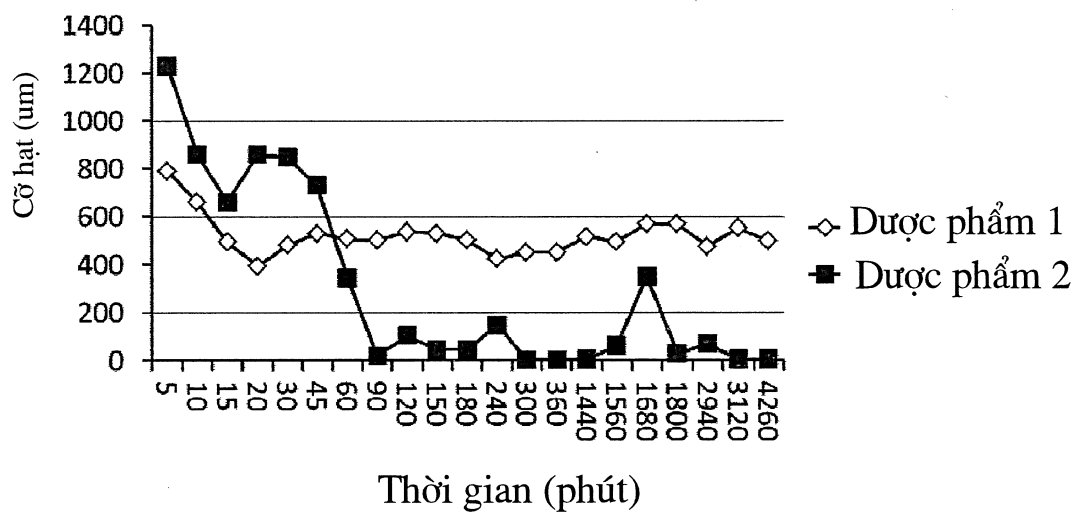
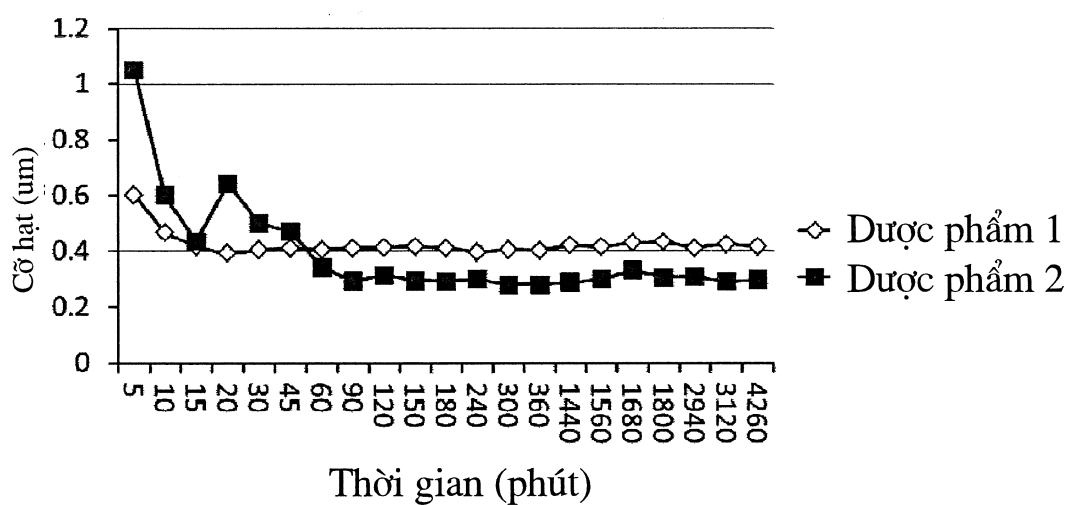
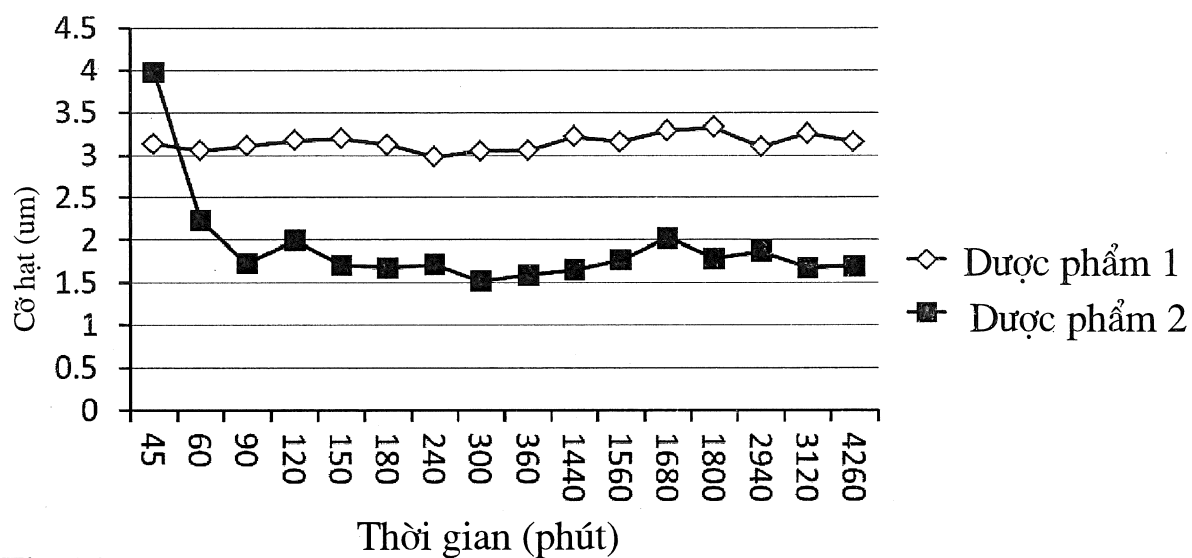
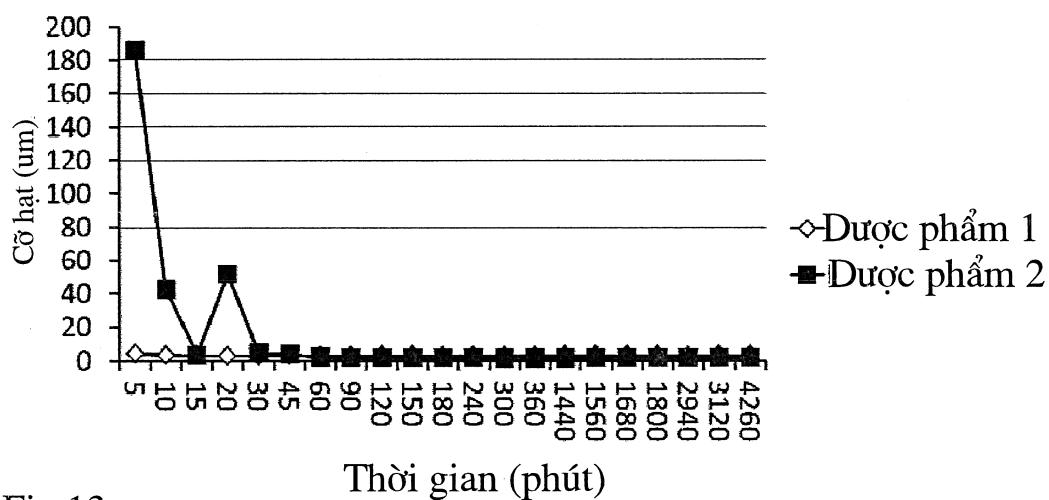


Fig.12



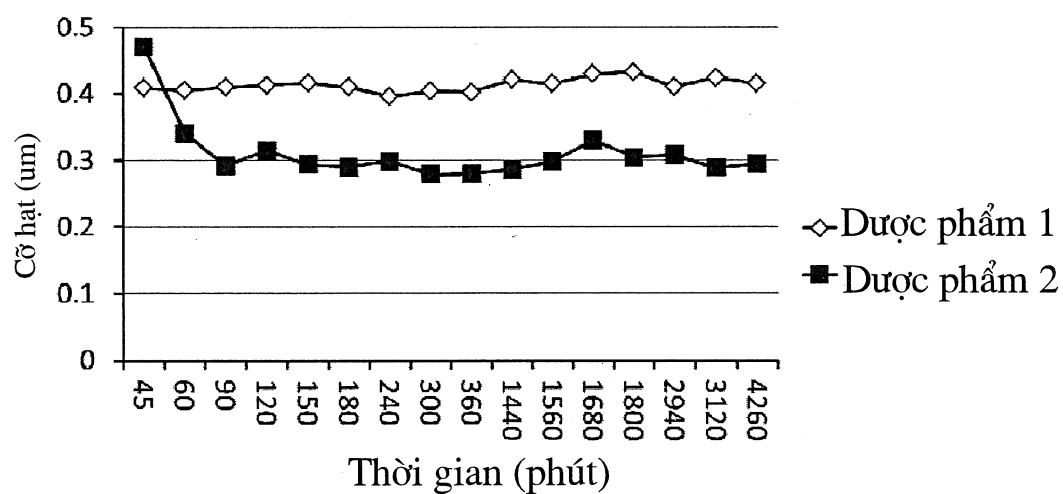


Fig.16

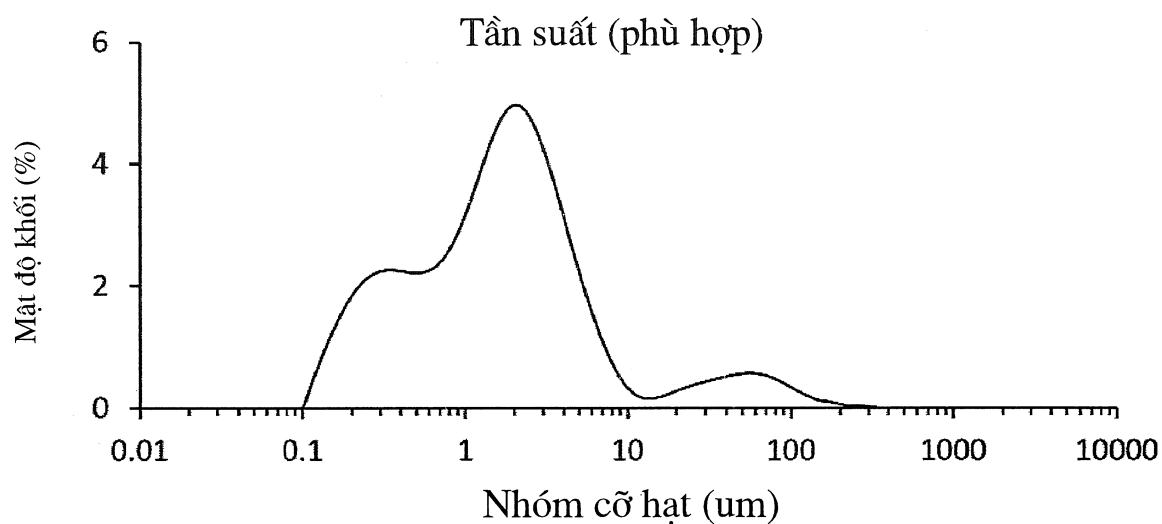


Fig.17

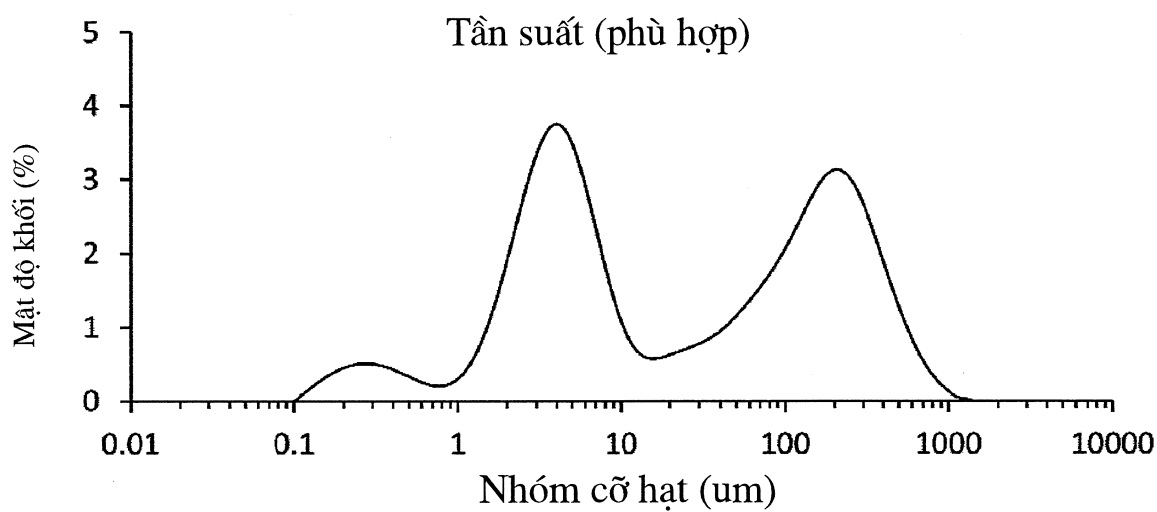


Fig.18

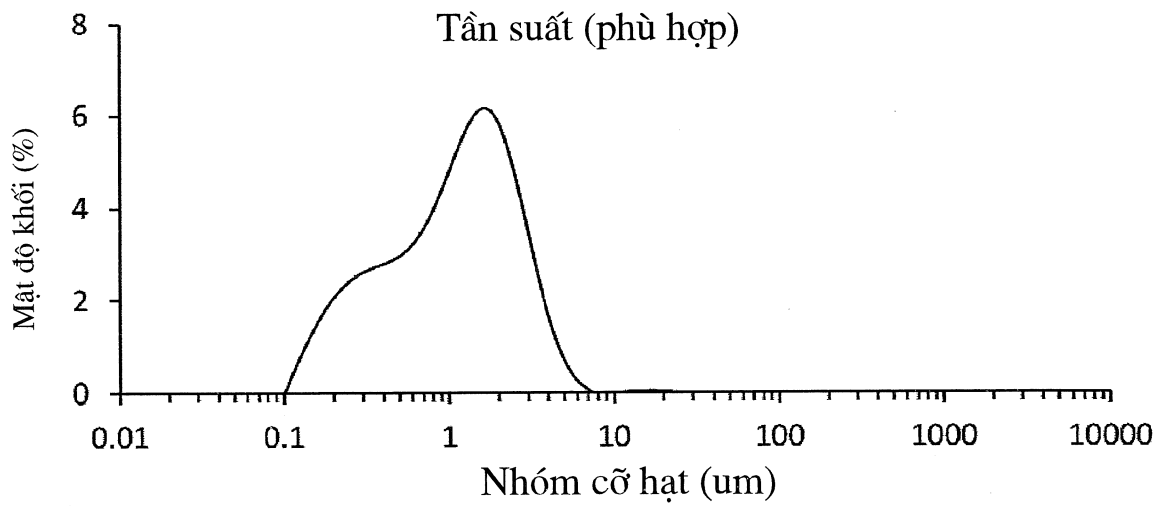


Fig.19

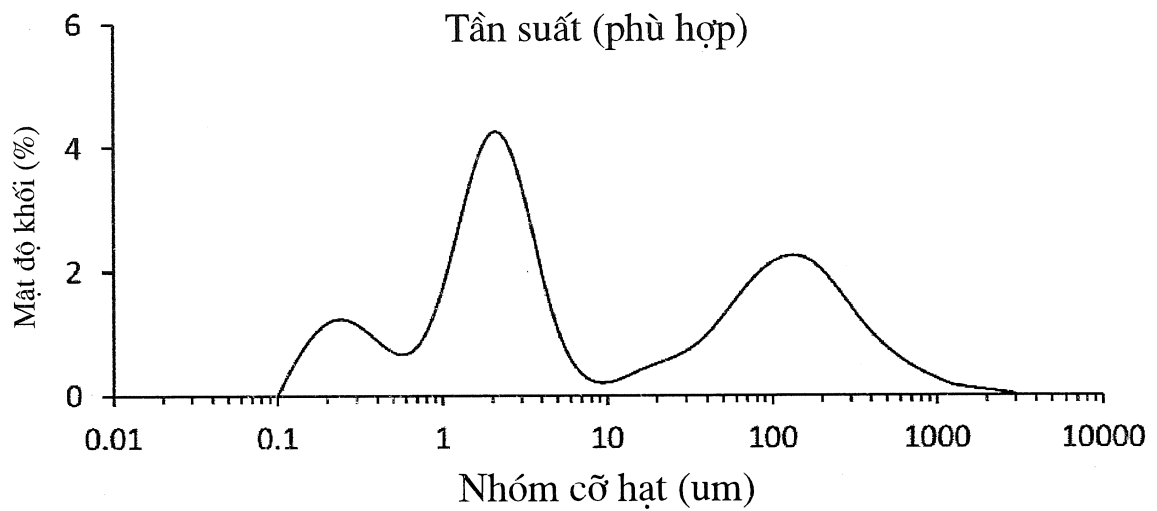


Fig.20

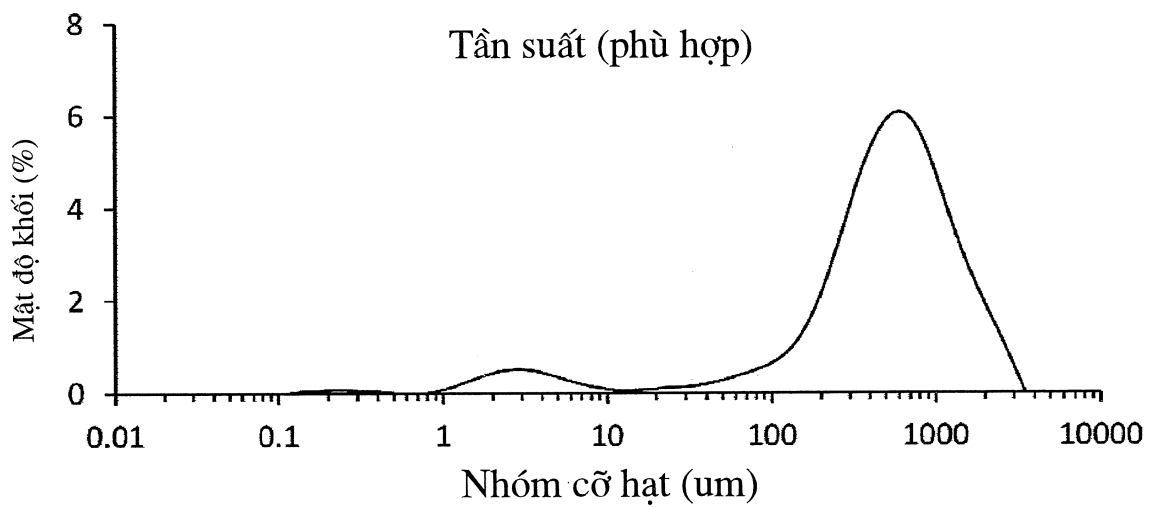


Fig.21

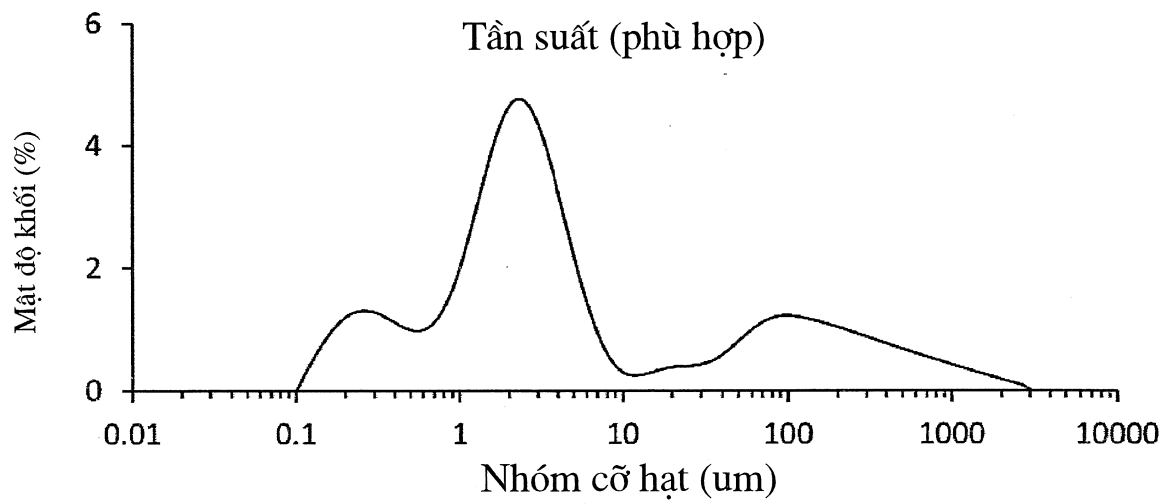


Fig.22

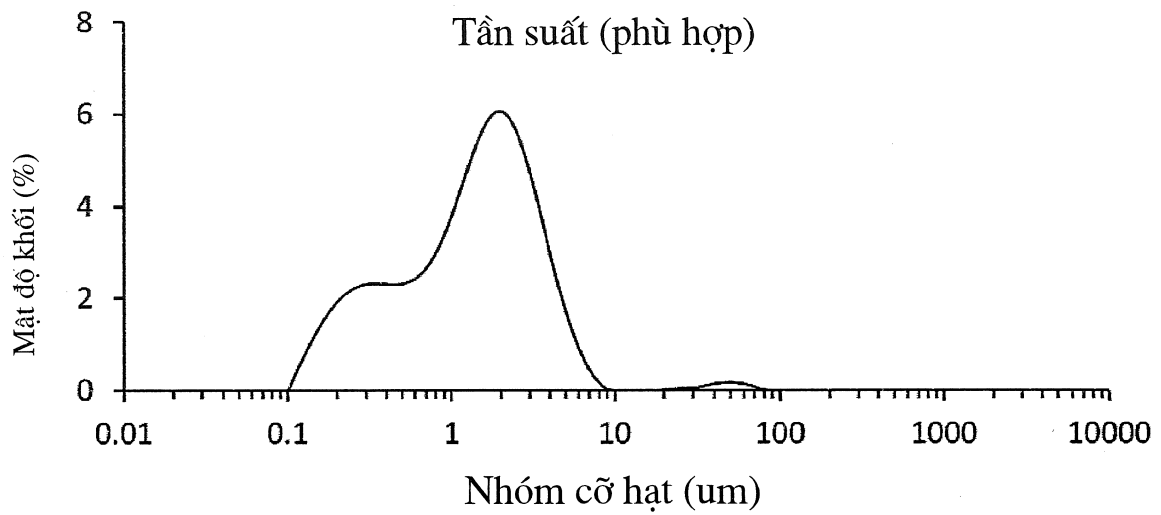


Fig.23

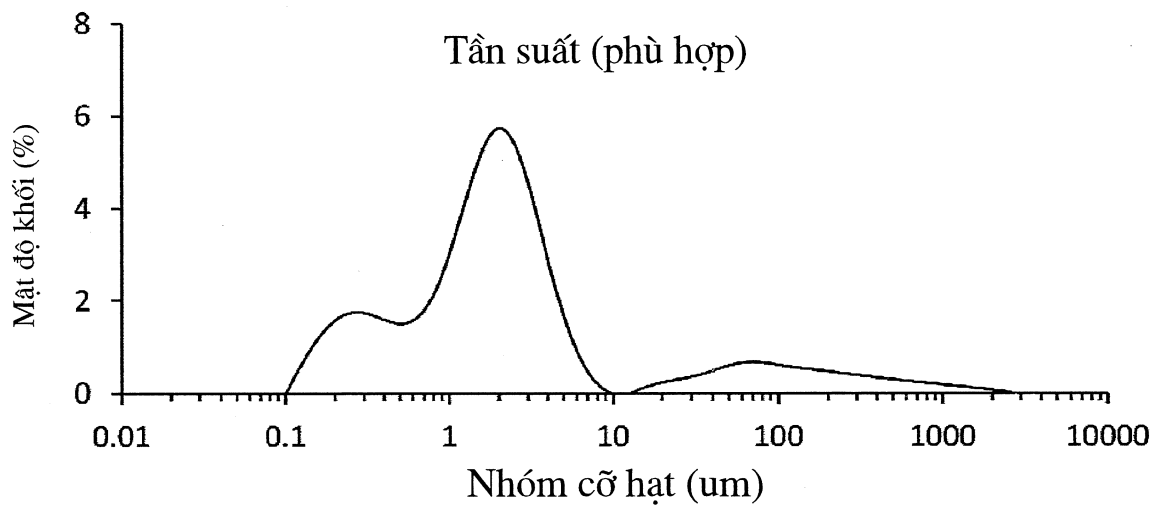


Fig.24

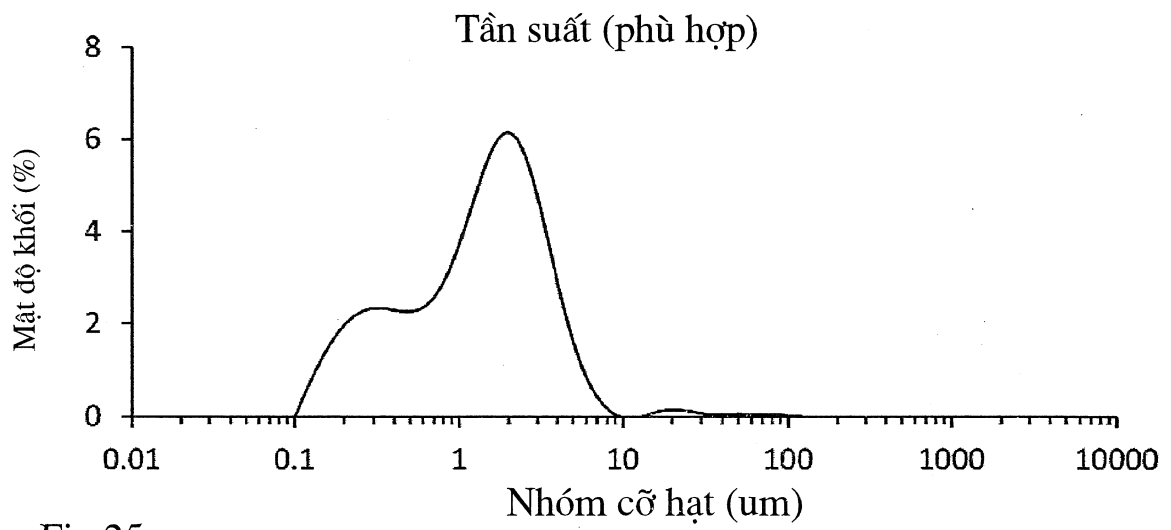


Fig.25

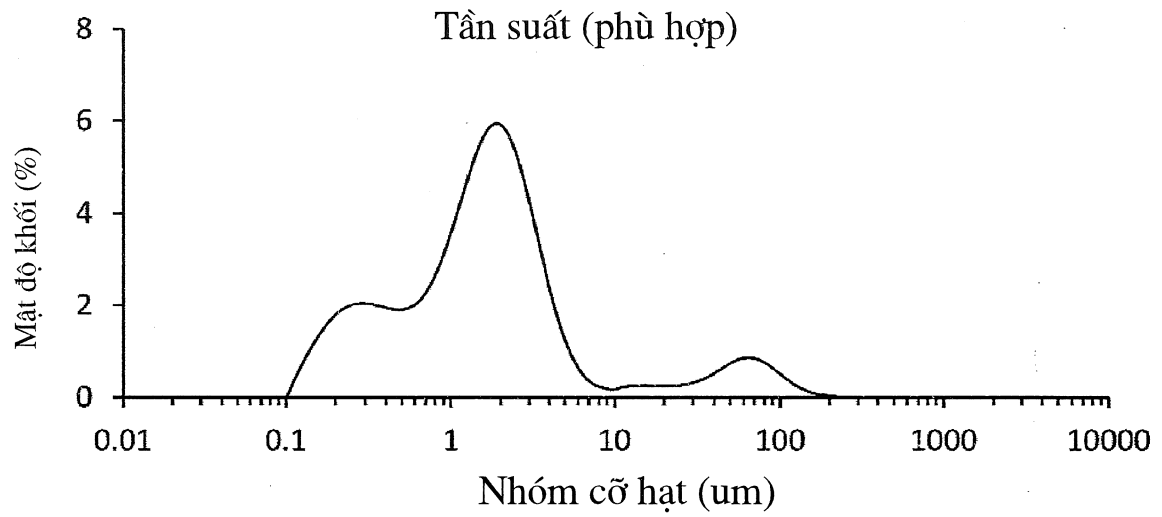


Fig.26

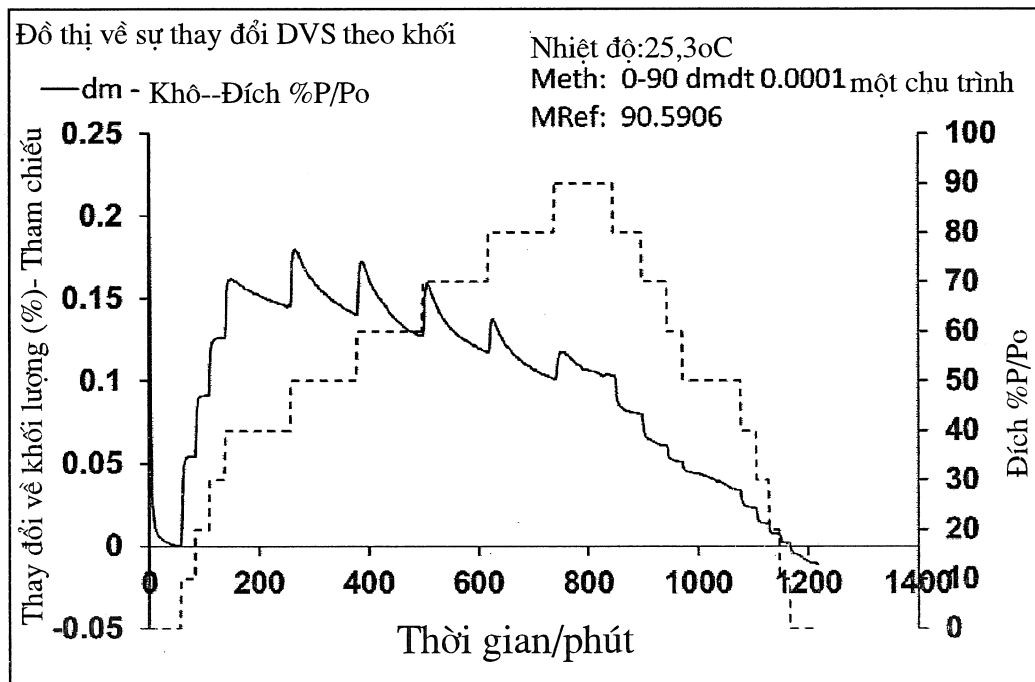


Fig.27

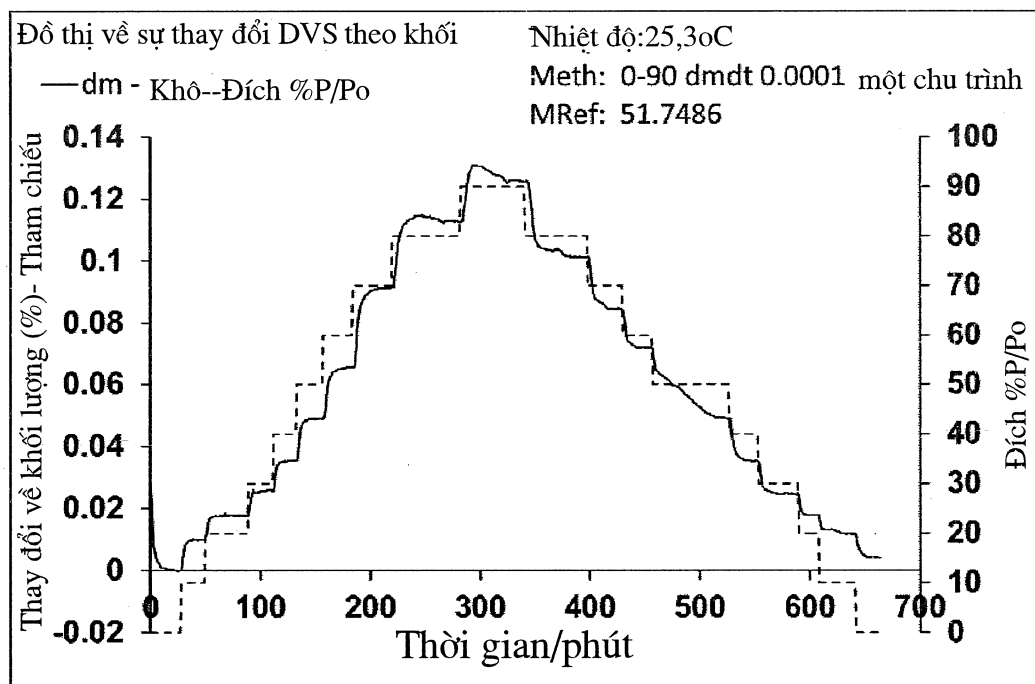


Fig.28

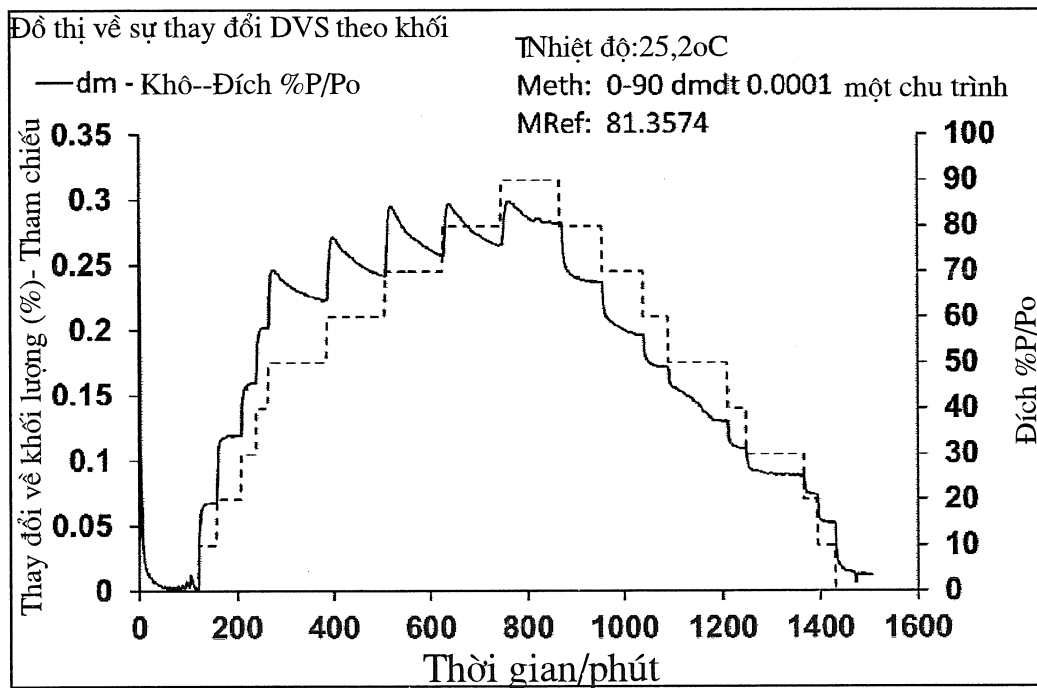


Fig.29

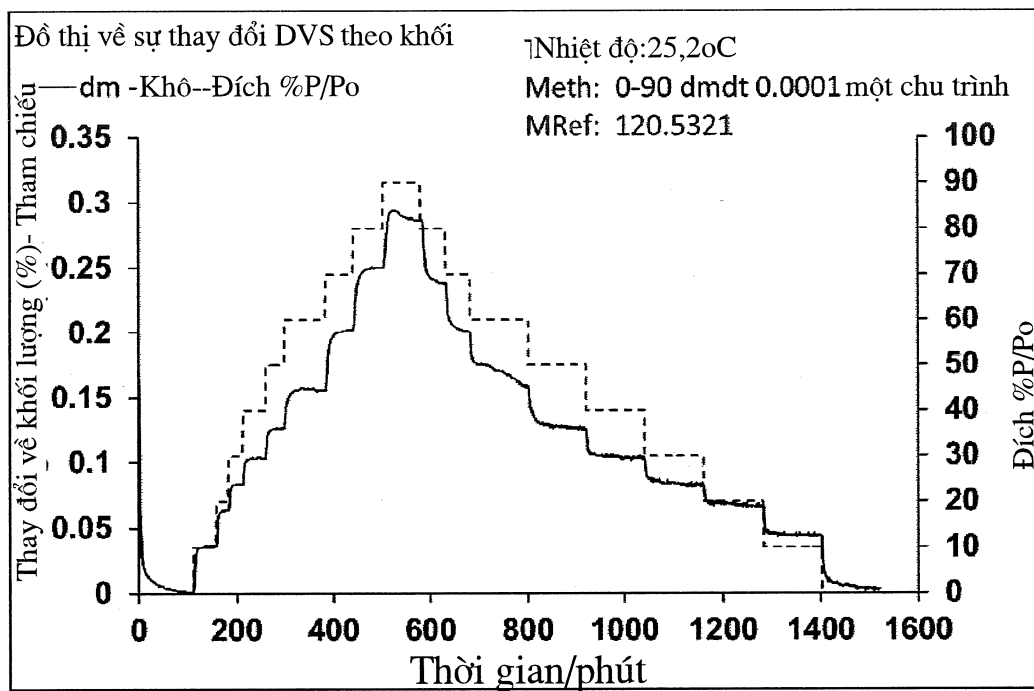


Fig.30

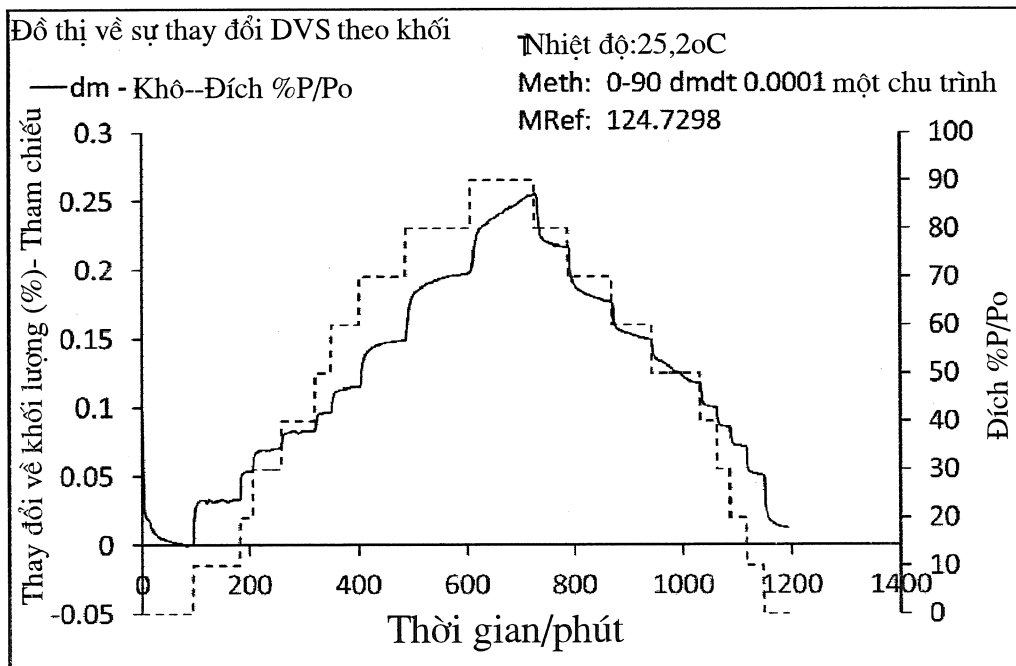


Fig.31

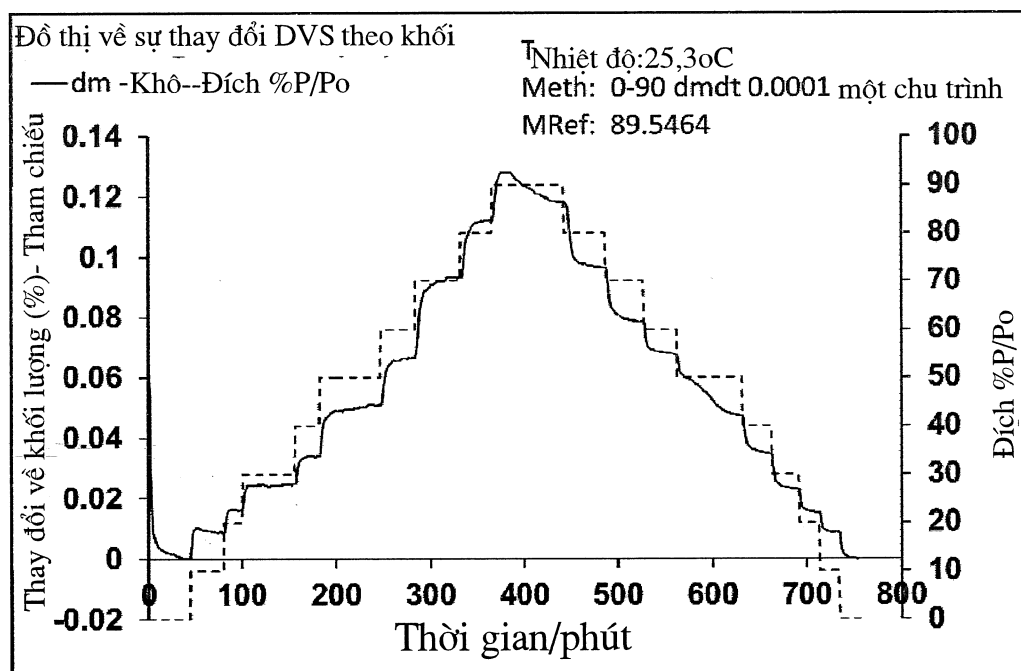


Fig.32

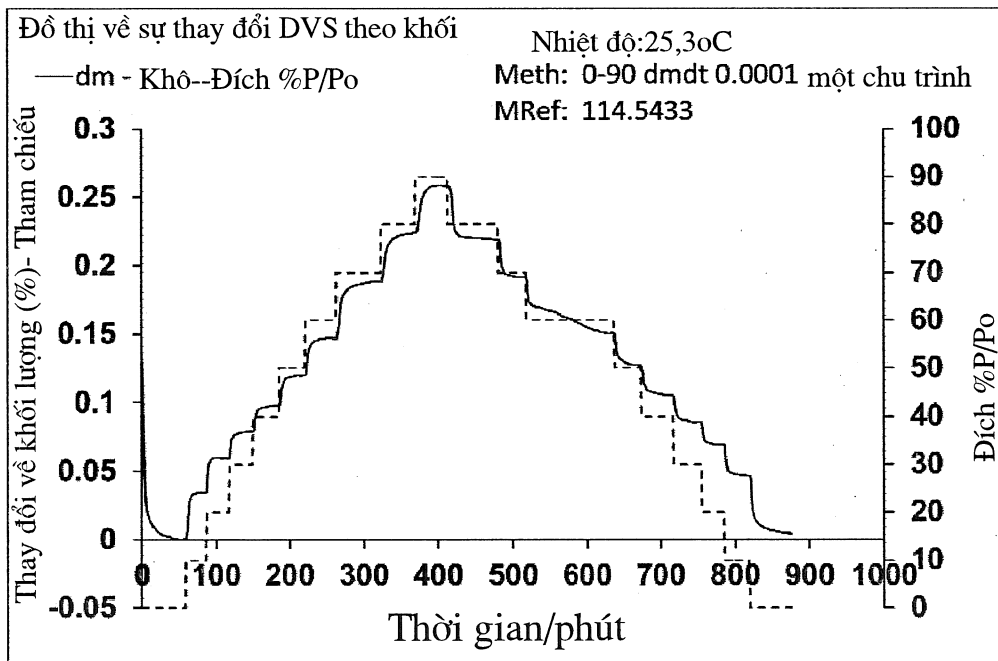


Fig.33

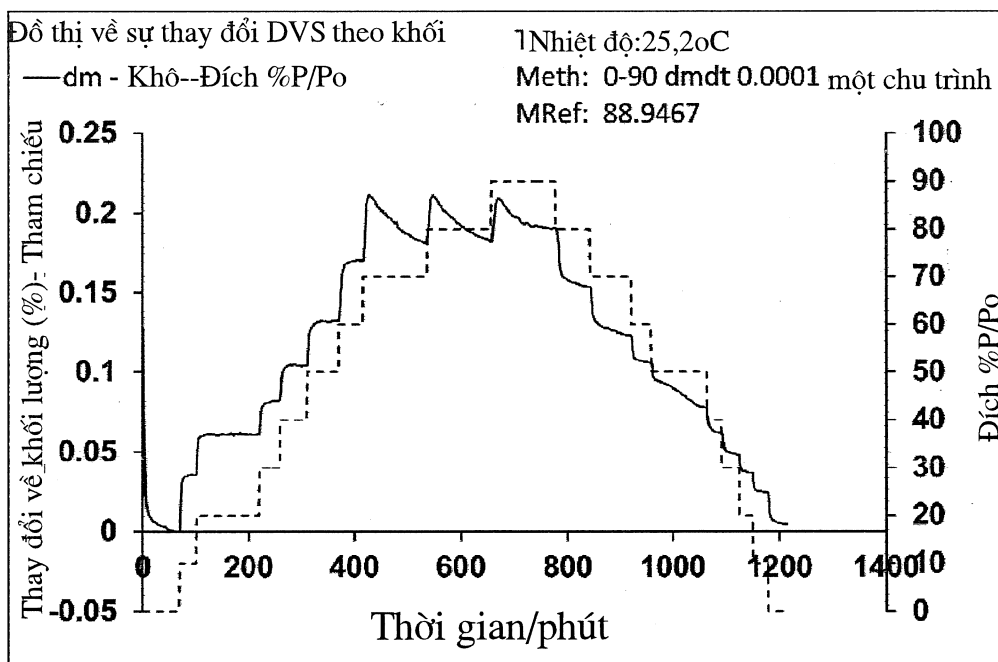


Fig.34

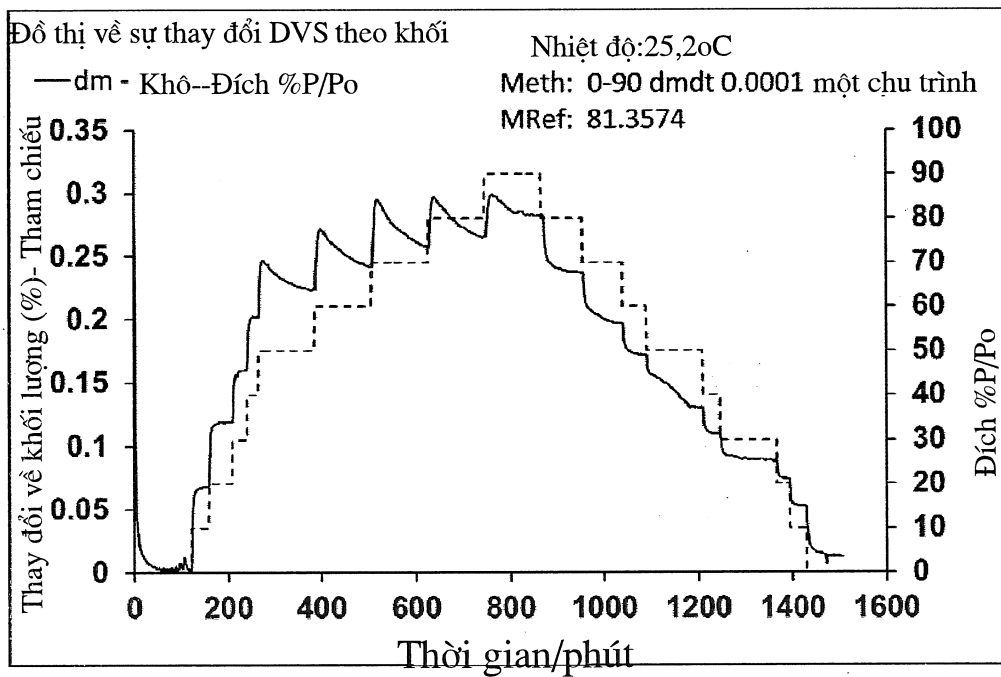


Fig.35

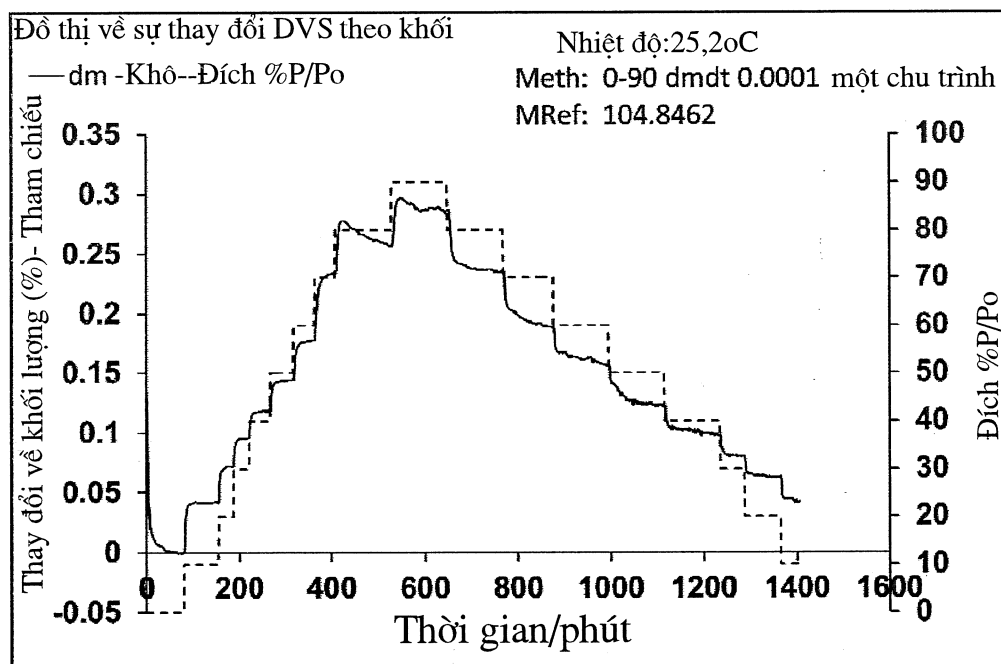


Fig.36

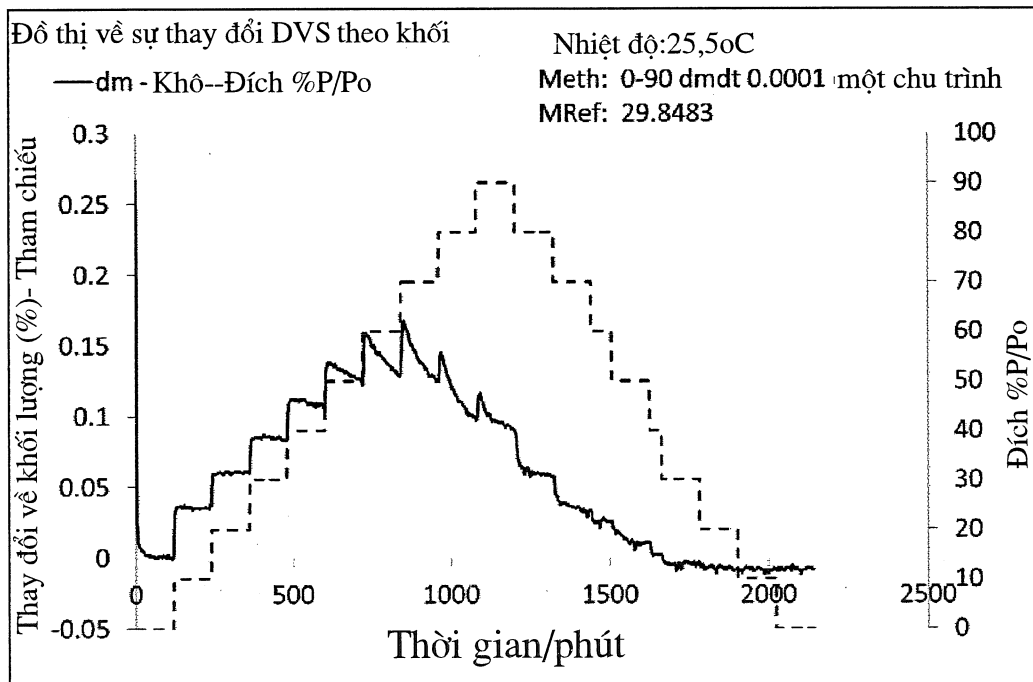


Fig.37

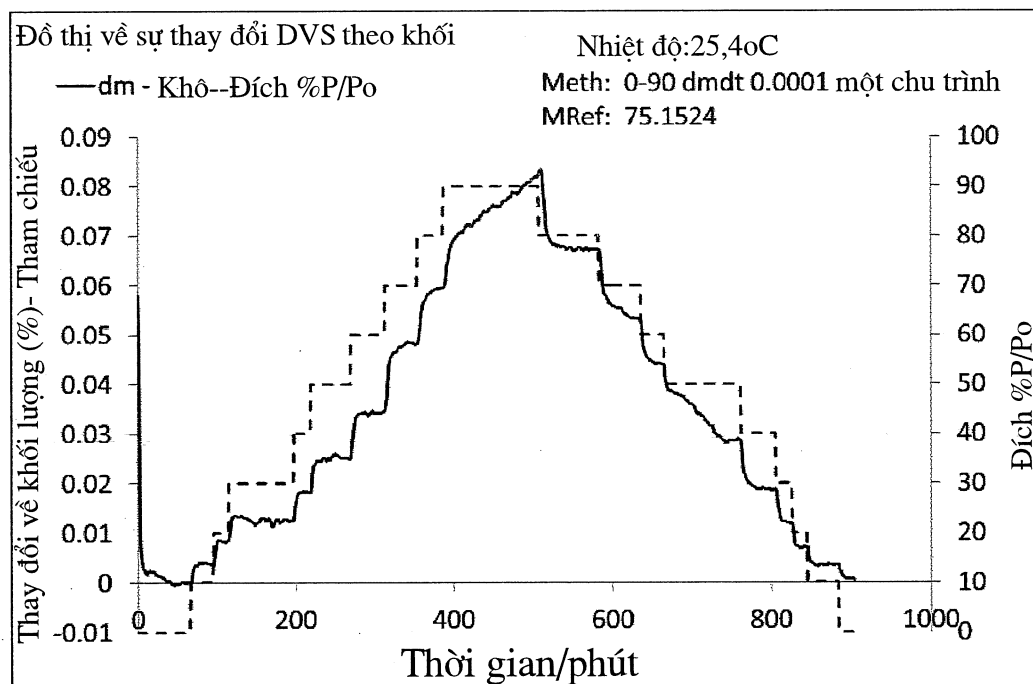


Fig.38

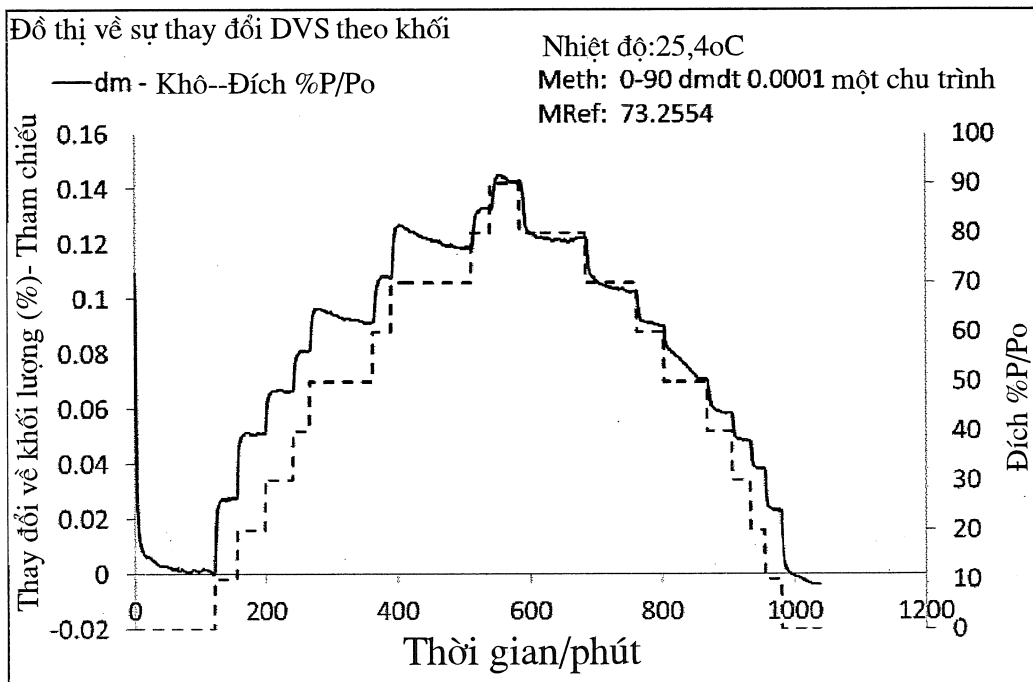


Fig.39

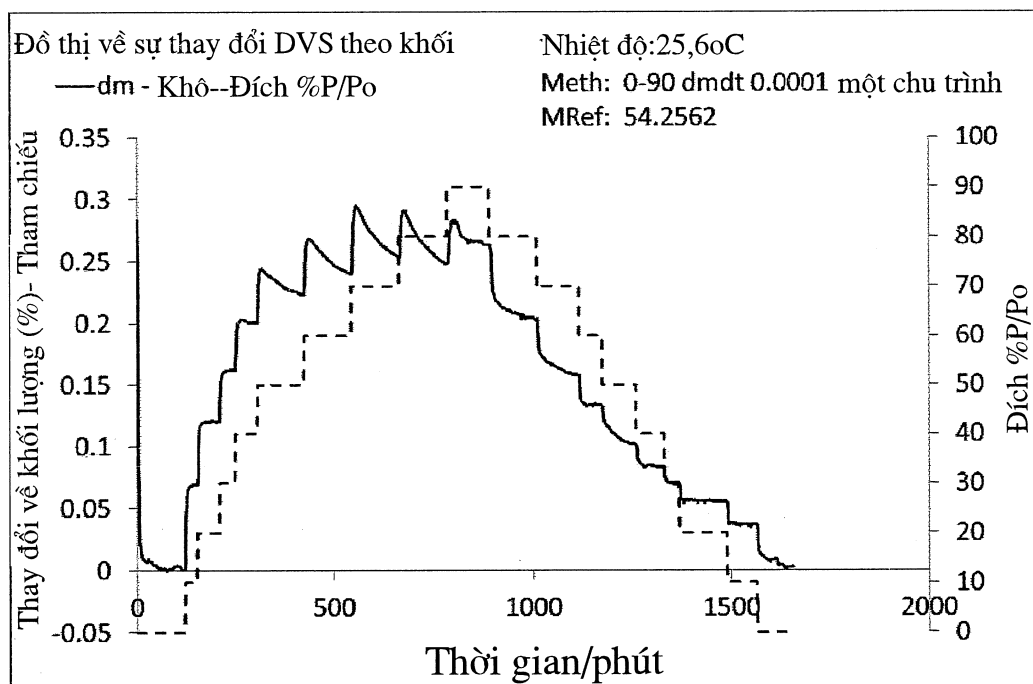


Fig.40

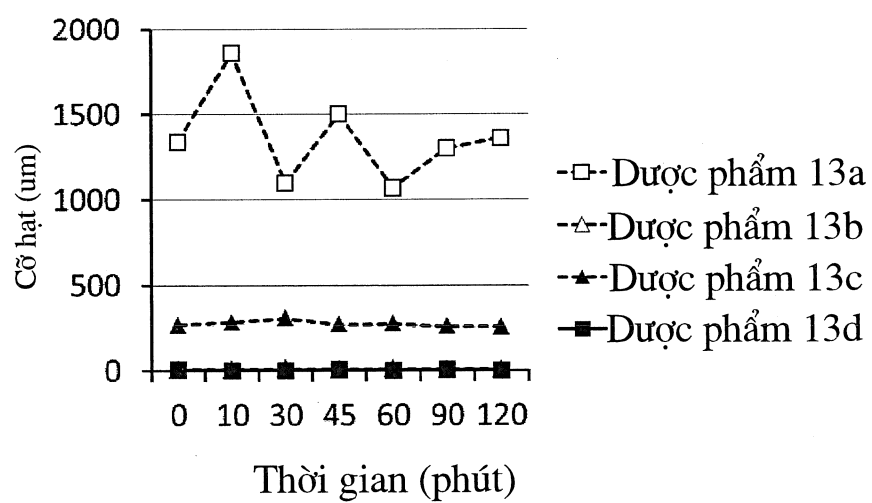


Fig.41

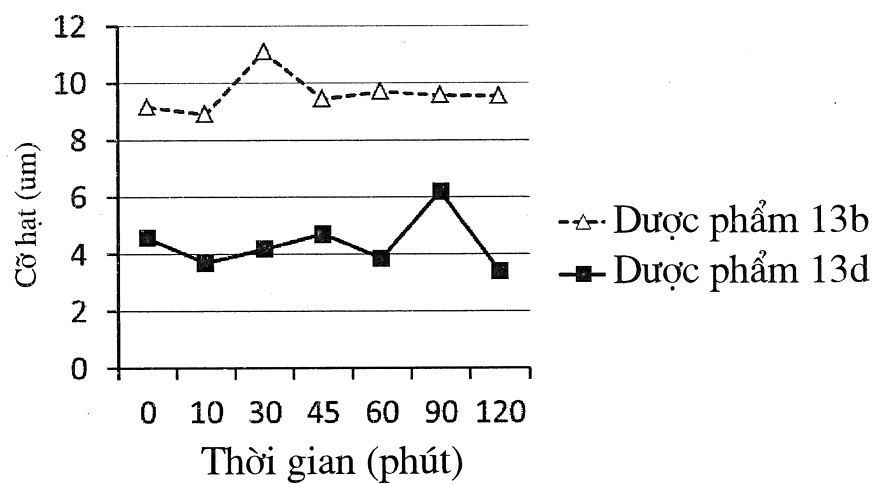


Fig.42

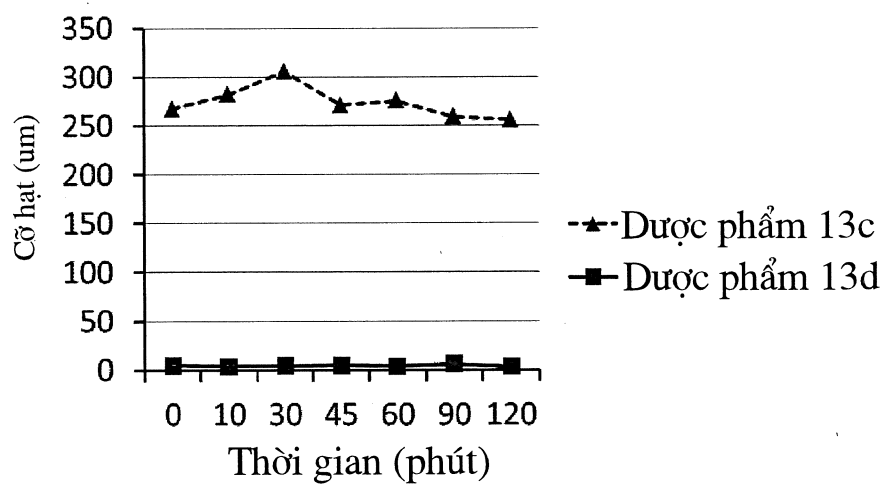


Fig.43

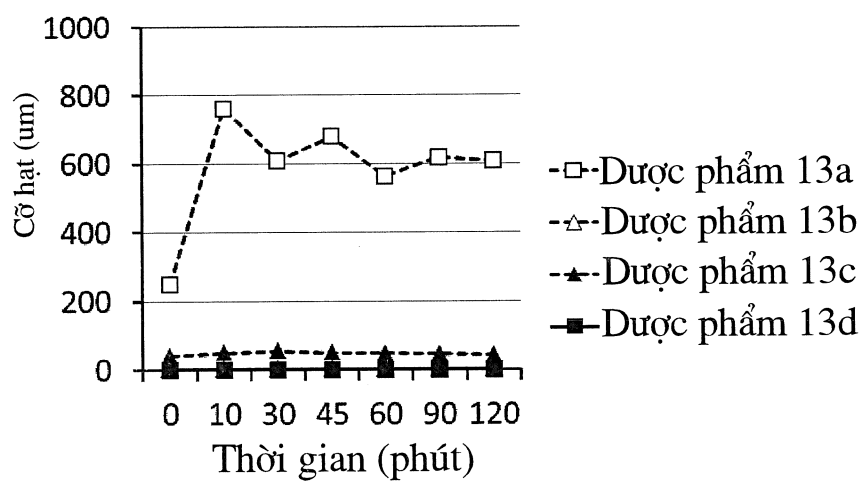


Fig.44

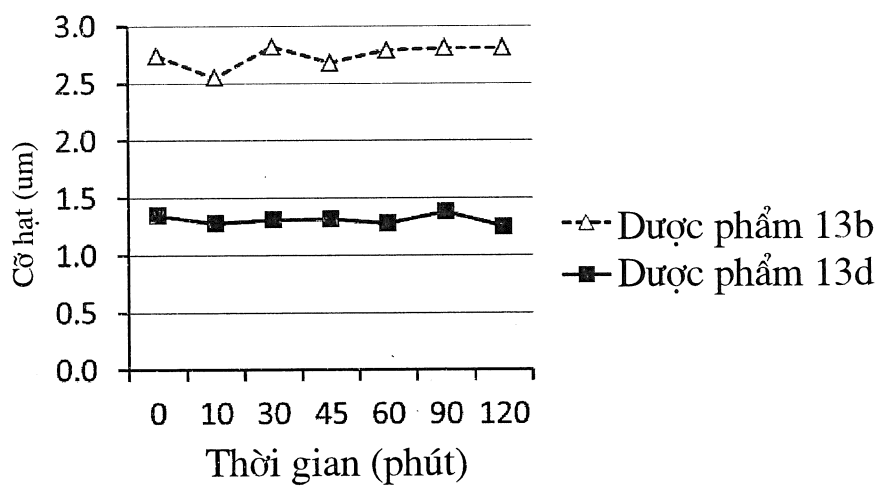


Fig.45

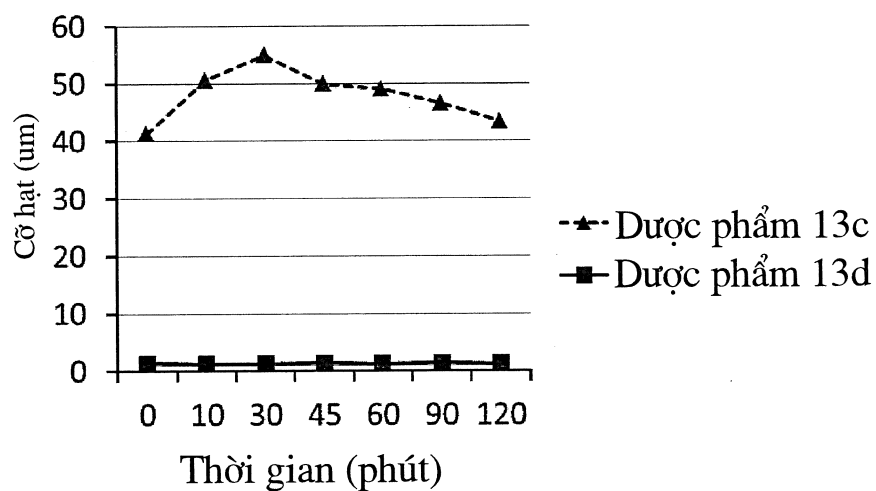


Fig.46

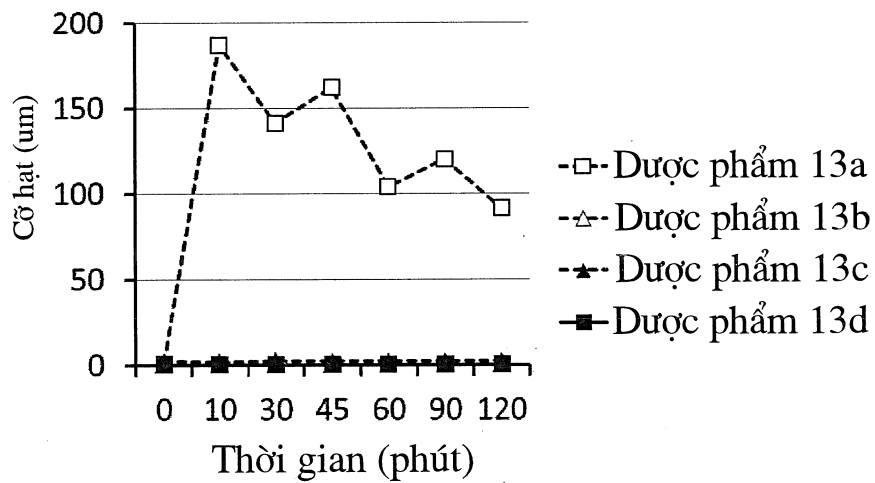


Fig.47

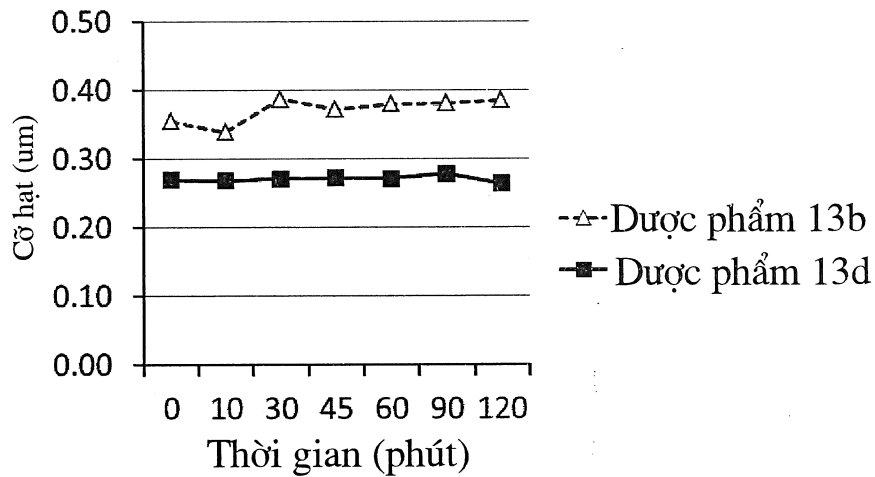


Fig.48

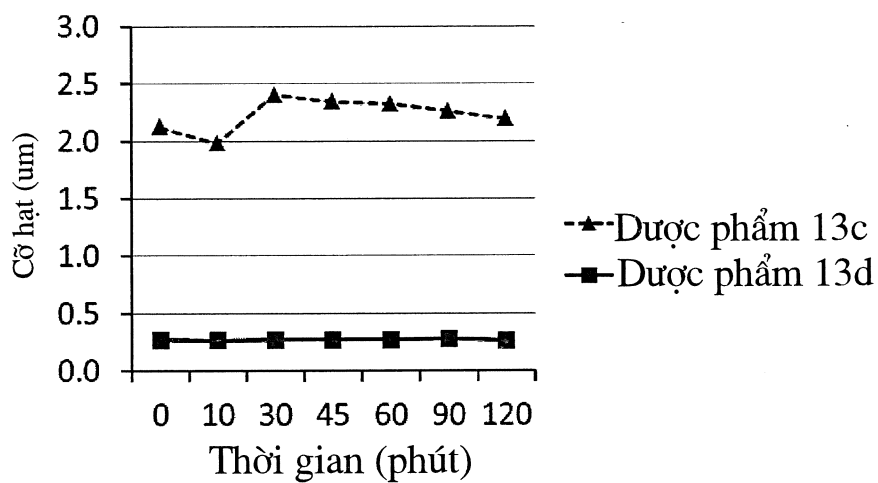


Fig.49

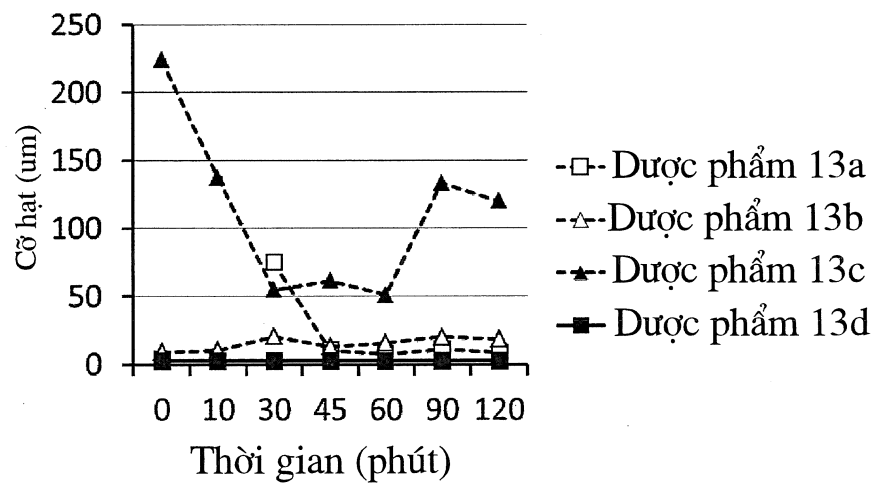


Fig.50

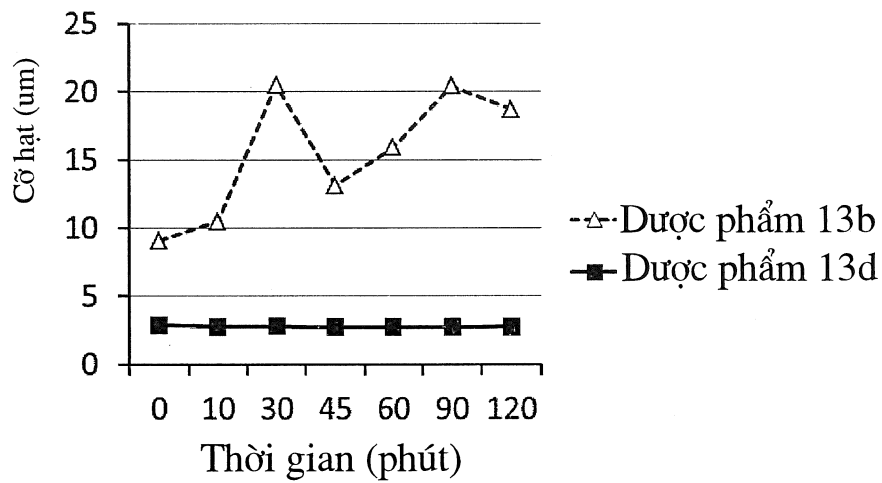


Fig.51

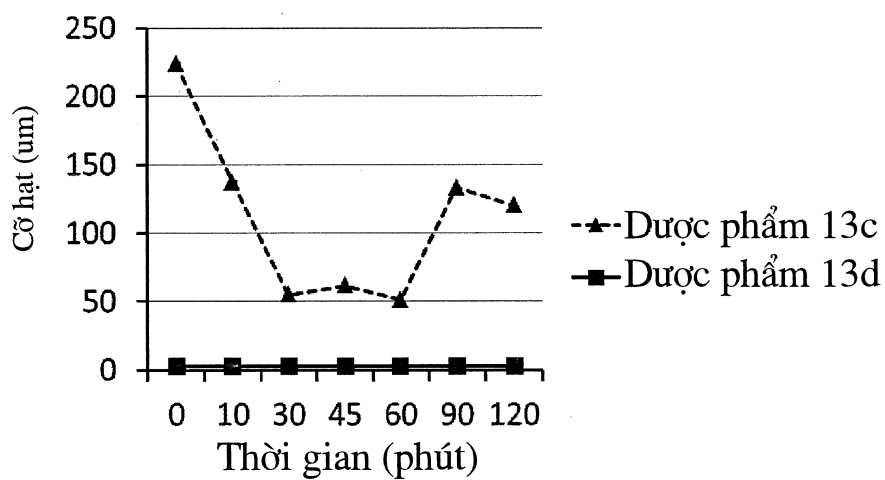


Fig.52

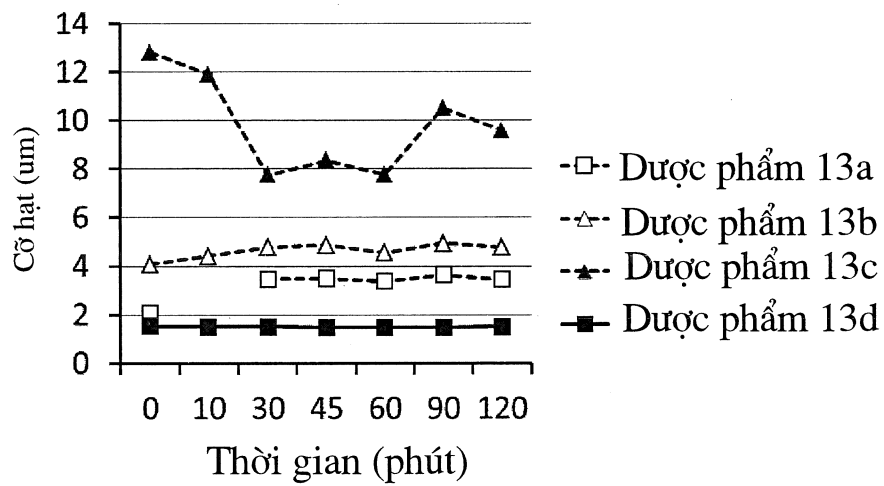


Fig.53

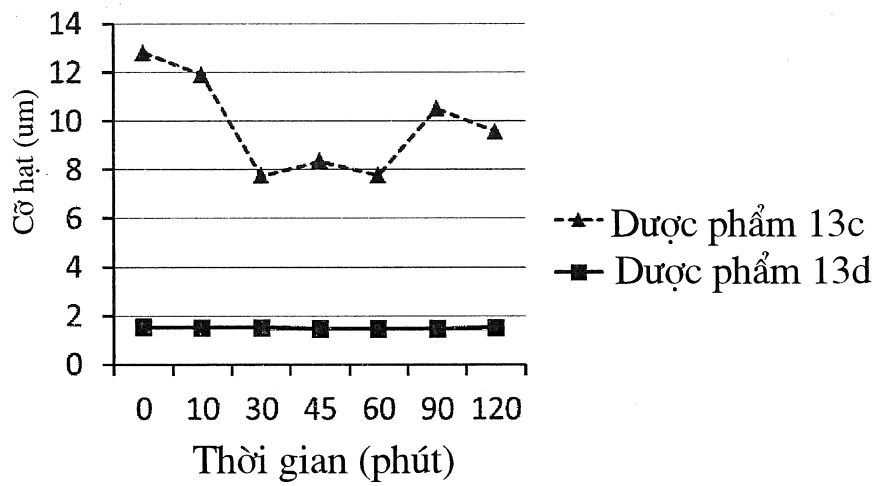


Fig.54

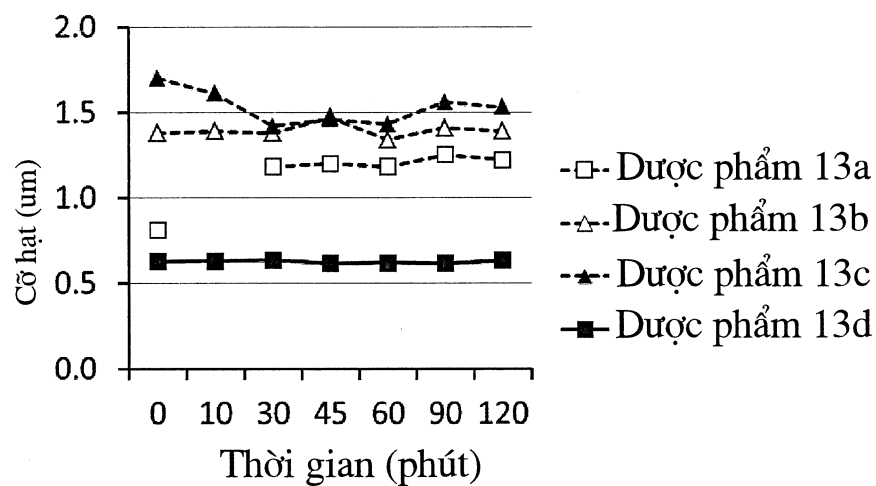


Fig.55

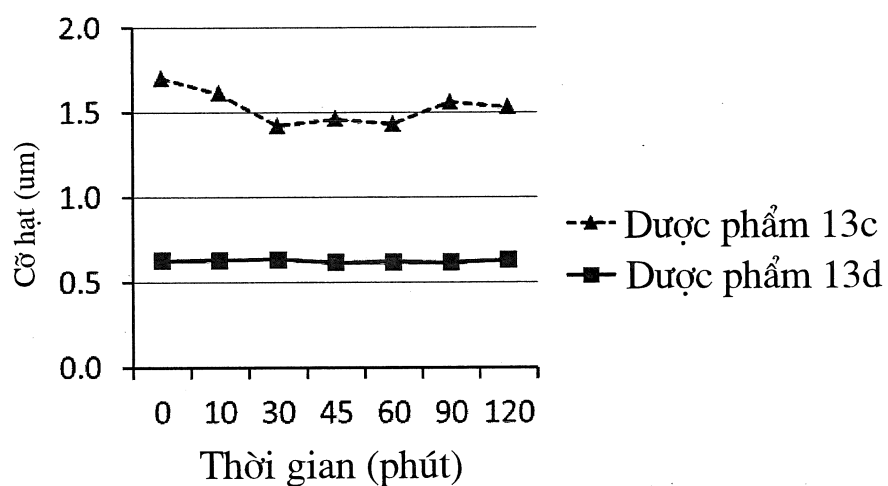


Fig.56

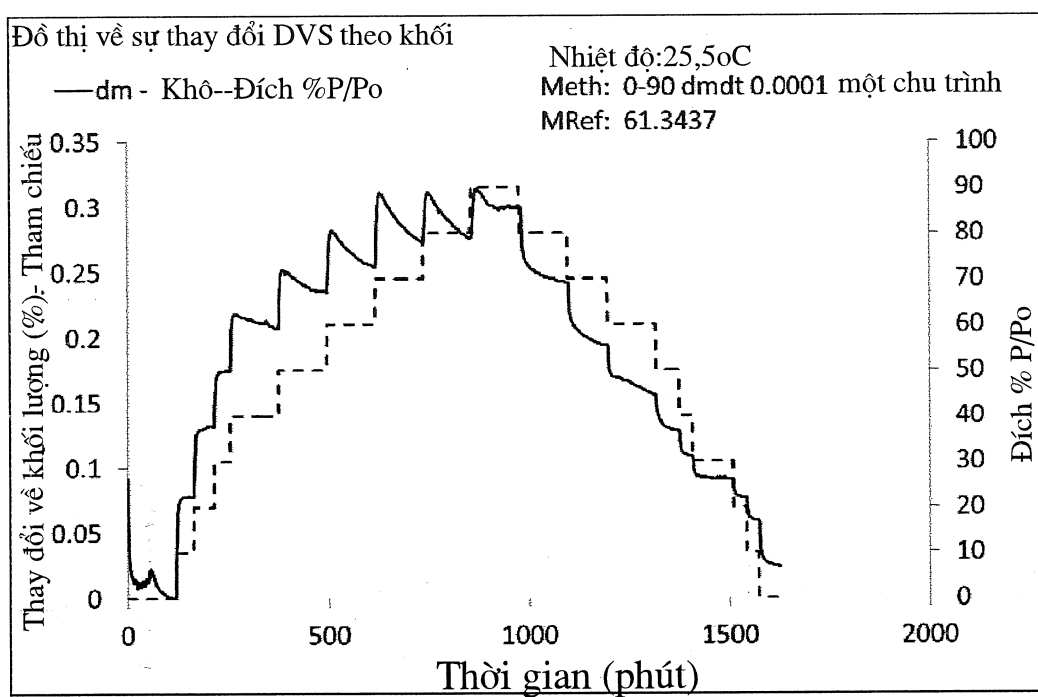


Fig.57

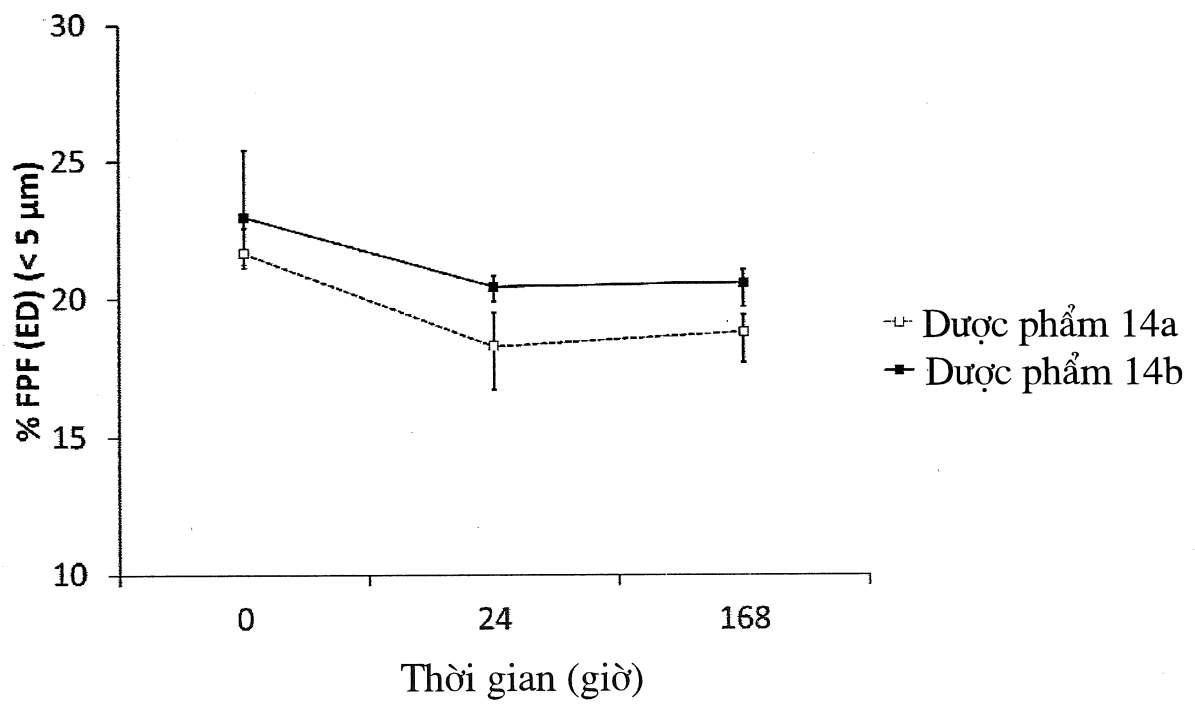


Fig.58

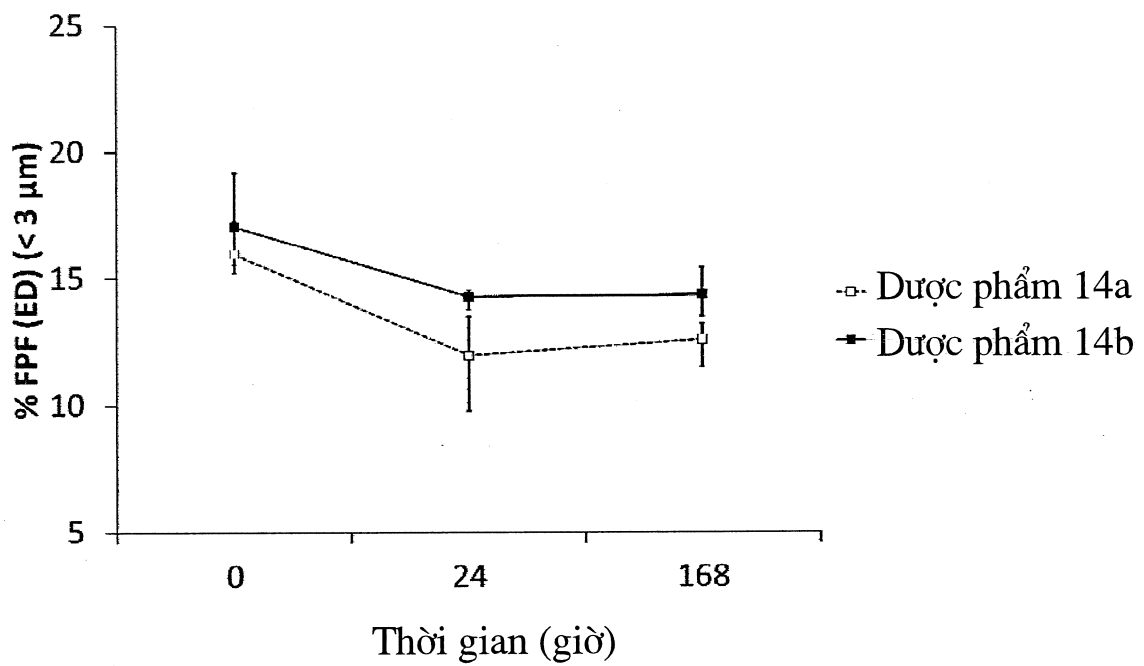


Fig.59